Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.
Direktor: Professor Dr. G. Schroeter.

Neue Wege zur Darstellung von Amidosulfonsäuren, α-Aminocarbonsäuren, Dipeptiden und Dipeptidanhydriden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Philosophischen Fakultät an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Gustav Thies
aus Essen a. d. Ruhr

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 1934.
Tag der Promotion: 8. Februar 1935.

Jena 1935

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

134

Referenten: Hofrat Prof. Dr. Schlenk
Prof. Dr. Bodenstein.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Theoretischer Teil.

Zur Beschaffung von Kraftfuttermitteln für die landwirtschaftlichen Betriebe wandern jährlich Millionenbeträge in das Ausland, die dem einheimischen Arbeitsmarkte zugute kommen könnten, wenn es gelingen würde, Aminosäuren rationell im großen herzustellen. Durch eingehende Versuche ist nämlich erwiesen, daß bei der Ernährung an Stelle von Eiweißstoffen bis zu einem gewissen Prozentsatz auch Aminosäuren treten können; denn der tierische Körper baut im Magen- und Darmkanal mit Hilfe von Enzymen die Proteide und Proteine auch zunächst zu den Aminosäuren ab, die dann durch die Darmwand treten und im Blutwege transportiert werden, um an anderen Stellen wieder Eiweiß aufzubauen.

Seit der Erkenntnis, daß eine stattliche Anzahl von Aminosäuren als die Bausteine der Eiweißstoffe betrachtet werden können, sind sie der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Bis in die neueste Zeit hinein hat man sich immer wieder bemüht, neue Verfahren zu ihrer Synthese auszuarbeiten. Es ist zwar gelungen, nahezu alle bei der Hydrolyse der verschiedensten Eiweißarten entstehenden Aminosäuren synthetisch darzustellen, doch eignen sich diese Methoden meist nur für präparative Zwecke, aber für die Technik sind sie ungeeignet.

Meine Aufgabe bestand darin, der Wissenschaft und Technik neue, insbesondere aber in der Ausführung einfache Wege zur Darstellung von Aminosäuren zu weisen. In den Grundzügen dürfte dieses Ziel erreicht worden sein und darüber hinaus haben sich auch, auf mit diesen Untersuchungen in engem Zusammenhange stehenden Gebieten, theoretisch beachtenswerte und praktisch wertvolle Resultate ergeben.

Sulfamidsäure, alkylierte und arylierte Sulfamidsäuren.

Ausgangsmaterial waren die Amide und substituierten Amide organischer Sulfonsäuren, insbesondere das p-Toluolsulfamid, ein Nebenprodukt bei der Saccharin-Fabrikation. Diese Amide lassen sich bekanntlich leicht durch Umsetzen von Sulfochloriden, wie p-Toluolsulfochlorid, mit Ammoniak bzw. Aminen herstellen und sie werden daher zur Charakterisierung von Sulfonsäuren sowohl als auch von Aminen und Aminocarbonsäuren häufig benutzt.

Der Spaltung der Sulfamide und ihrer N-substituierten Derivate in die Komponenten stellten sich bisher jedoch Schwierigkeiten entgegen. Es bedurfte längerer Einwirkung starker Säuren bei höherer Temperatur, wobei verwickelter zusammengesetzte

Körper öfter unerwünschte weitergehende Veränderungen erlitten. *E. Fischer*[1]) schlug vor, die Amidderivate der Sulfonsäuren mittels Jodwasserstoffsäure zu spalten, wobei diese zu Mercaptanen reduziert werden. Aber abgesehen davon, daß die Jodwasserstoffsäure kostspielig ist, gehen bei dieser Arbeitsweise die Sulfonsäuren also solche verloren. Für technische Zwecke ist daher das Verfahren nicht verwendbar.

G. Schroeter hat nun gefunden, daß p-Toluolsulfamid und die meisten N-substituierten Abkömmlige schon bei niedriger Temperatur mit überraschender Leichtigkeit durch Chlorsulfonsäure in der Weise gespalten werden, daß einerseits der p-Toluolsulfonrest quantitativ als p-Toluolsulfochlorid wiedergewonnen wird, die Aminreste aber in Amidosulfonsäure übergehen:

$$C_7H_7SO_2—NHR + Cl—SO_3H = C_7H_7SO_2Cl + RHN—SO_3H.$$

Bei hohen Temperaturen führte bereits *Limpricht*[2]) die Spaltung der Arylsulfamide mit Chlorsulfonsäure durch; er machte dabei die Beobachtung, daß die entsprechenden Sulfochloride entstehen. Später studierte *W. Marckwald*[3]) die Einwirkung der Chlorsulfonsäure auf bisubstituierte Arylsulfamide bei Temperaturen von 130—150° zwecks Darstellung von sekundären Basen. Die Bildung von Amidosulfonsäuren wurde aber von keinem der Forscher beobachtet.

Das p-Toluolsulfamid und seine einfachen N-substituierten Homologen wurden von mir als Modelle für die später zu untersuchenden komplizierteren Derivate zunächst in den Kreis der Betrachtung gezogen.

Die Gewinnung der Sulfamidsäure *(1)* gestaltete sich ganz besonders einfach. Unter Rühren und gelegentlicher Kühlung wurde das p-Toluolsulfamid *(2)* in die Chlorsulfonsäure eingetragen. Das p-Toluolsulfochlorid blieb in der überschüssigen Chlorsulfonsäure größtenteils gelöst, die Sulfamidsäure schied sich kristallinisch ab und konnte durch Absaugen isoliert werden. Reste von p-Toluolsulfochlorid und Chlorsulfonsäure wurden durch Waschen entfernt. Die Ausbeute an Rohsäure betrug 95—98% der Theorie. Zwecks Regenerierung des p-Toluolsulfamids wurde die Chlorsulfonsäuremutterlauge in Eis gegossen, das ausgeschiedene p-Toluolsulfochlorid in p-Toluolsulfamid zurückgeführt, so

1) E. Fischer, B. 48, 368 (1915).
2) H. Limpricht, B. 18, 2173 (1885).
3) W. Marckwald, B. 31, 3261 (1898).

daß hier ein idealer Zirkelprozeß vorliegt, bei dem nur soviel Ammoniak verbraucht wird, wie dem p-Toluolsulfamid entspricht:

$$C_7H_7SO_2NH_2 + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl + NH_2SO_3H$$
(2) *(1)*

$$C_7H_7SO_2Cl + 2\,NH_3 = C_7H_7SO_2NH_2 + NH_4Cl.$$

Um die allgemeine Anwendbarkeit dieses Verfahrens zur Darstellung von Sulfamidsäure aus Arylsulfonsäureamiden zu beweisen, wurde als weiteres Beispiel die Spaltung des Toluoldisulfamids-2, 4 *(3)* gewählt. Durch die gleichzeitige Anwesenheit von zwei Sulfamidgruppen in einem Molekül stand eine noch rationellere Ausnutzung des Ausgangsmaterials in Aussicht:

$$C_7H_6(SO_2NH_2)_2 + 2\,ClSO_3H = C_7H_6(SO_2Cl)_2 + 2\,NH_2SO_3H.$$
(3)

Die Literaturangaben über das Toluol-disulfamid-2, 4 [4]) möchte ich noch durch einige eigene Beobachtungen ergänzen. Bei der Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf p-Toluolsulfochlorid bei 100° entstand direkt Toluol-disulfochlorid-2, 4; so erklärt sich die zuweilen auftretende Bildung dieses Chlorids als Nebenprodukt bei der Abspaltung der Toluolsulfogruppe mit Chlorsulfonsäure aus p-Toluolsulfamid *(2)* bzw. den N-substituierten Derivaten. Nachgewiesen werden konnte die Entstehung dieses Chlorids bei der Darstellung der Sulfamidsäure, wenn das p-Toluolsulfamid sehr schnell und bei Temperaturen über 35° in die Chlorsulfonsäure eingetragen wurde, ferner bei der Darstellung der Methylsulfamidsäure *(8)* aus p-Toluolsulfon-N-methylamid *(7)*, dessen Spaltung bei 50—70° durchgeführt wurde. Überaus leicht entsteht es bei der weiter unten beschriebenen Behandlung des 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazins *(39)* mit Chlorsulfonsäure.

Die Darstellung der Sulfamidsäure aus dem Toluol-disulfamid-2, 4 *(3)* gestaltete sich methodisch ebenso einfach wie die aus dem p-Toluolsulfamid. Die Arbeitsweise unterschied sich lediglich von der oben beschriebenen dadurch, daß die Spaltung bei etwas höherer Temperatur vorgenommen werden mußte. Die Ausbeute war ebenfalls nahezu quantitativ und die Qualität dieser Sulfamidsäure eine noch bessere als die aus dem p-Toluolsulfamid gewonnene, da im Rohprodukt nur Spuren von Ammoniumbisulfat enthalten waren.

---

4) R. Gnehm und Forrer, B. 10, 543 (1877). — C. Fahlberg, B. 12, 1052 (1879); Am. 2, 182 und 184. — P. Claessen und Berg, B. 13, 1171 (1880).

Die Bildung von Amidosulfonsäure nach der Chlorsulfonsäuremethode beschränkt sich nicht allein auf die Arylsulfamide, sondern läßt sich auch auf die Alkylsulfamide ausdehnen. Durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf das Methylsulfamid *(4)* entsteht sie ebenfalls quantitativ entsprechend der Gleichung:

$$CH_3—SO_2NH_2 + ClSO_3H = CH_3—CO_2Cl + NH_2—SO_3H.$$
(4)

Die Sulfamidsäure, die bisher nur nach verhältnismäßig kostspieligen und umständlichen Verfahren hergestellt werden konnte[5]), ist somit in die Reihe der auch technisch leicht zugänglichen Säuren gerückt, was wegen ihrer wertvollen Eigenschaften zu begrüßen ist.

Während die Sulfamidsäure bereits seit dem Jahre 1878 bekannt ist, wurde die Methylsulfamidsäure *(8)* und eine Reihe ihrer Salze erst im Jahre 1919/20 von *W. Traube*[6]) synthetisiert und letzthin von *P. Baumgarten*[7]) das Bariumsalz der Methylsulfamidsäure durch Einwirkung von N-Pyridiniumsulfonsäure auf eine wäßrige Methylaminlösung.

Den Anforderungen der Technik sind diese Methoden zweifellos nicht gewachsen; es mußten daher andere Wege beschritten werden, die sich in Anlehnung an die einfache Gewinnung der Sulfamidsäure ergaben: Nämlich Spaltung des N-methylierten p-Toluolsulfamids mit Chlorsulfonsäure.

Das p-Toluolsulfon-N-methylamid *(7)* läßt sich aus p-Toluolsulfochlorid und Methylamin nach *Remsen*[8]) zwar leicht darstellen, aber da das Methylamin verhältnismäßig teuer ist, lag es im Interesse einer weiteren Verbilligung des Verfahrens, das Ausgangsmaterial in anderer Weise zu synthetisieren. Ohne Schwierigkeiten gelangt man zu diesem Ziel, wenn p-Toluolsulfamid-kalium mit Essigsäureanhydrid zunächst in das p-Toluolsulfon-N-acetylamid *(5)* und als Kaliumsalz mit Dimethylsulfat in das p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid *(6)* übergeführt wird, das sich zu p-Toluolsulfon-N-methylamid *(7)* verseifen läßt.

$$C_7H_7SO_2NH—COCH_3; \qquad C_7H_7SO_2N(CH_3)—COCH_3;$$
(5) *(6)*

$$C_7H_7SO_2NH—CH_3;$$
(7)

5) Berglund, Bull. soc. chim. 29, 422 (1878). — Raschig, A. 241, 209 (1887). — Krafft und Bourgeois, B. 25, 472 (1892). — Divers und Haga, J. Chem. Soc. 69, 1634 (1896). — Baumgarten, B. 59, 1976 (1926).

6) W. Traube und E. Brehmer, B. 52, 1288 (1919). — W. Traube und M. Wolff, B. 53, 1496 (1920).

7) P. Baumgarten, B. 59, 1980 (1926).

8) Remsen und Palmer, Am. 8, 241 (1886).

Das p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid *(6)* kann übrigens auch durch Acetylieren von p-Toluolsulfon-N-methylamid *(7)* mit Acetylchlorid in guter Ausbeute dargestellt werden.

Die Spaltung des p-Toluolsulfon-N-methylamids *(7)* in Methylsulfamidsäure *(8)* und p-Toluolsulfochlorid erfolgte etwas

$$H_3C—NH—SO_3H$$
(8)

langsamer als die des nicht methylierten p-Toluolsulfamids; sie mußte bei 50—70° vorgenommen werden. Während die Sulfamidsäure in der überschüssigen Chlorsulfonsäure unlöslich ist und ohne weiteres ausfällt, bleibt die Methylsulfamidsäure gelöst, was ihre Isolierung zunächst erschwerte. Die Schwierigkeit konnte jedoch durch die Beobachtung überwunden werden, daß die Methylsulfamidsäure mit Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff ausgefällt werden kann. Das p-Toluolsulfochlorid ließ sich aus der Tetrachlorkohlenstoff- bzw. Chloroformlösung in einfacher Weise gewinnen und gegebenenfalls in p-Toluolsulfon-N-methylamid zurückverwandeln.

Die Darstellung der Äthylsulfamidsäure *(9)* aus dem p-Toluol-

$$H_5C_2—NH—SO_3H$$
(9)

sulfon-N-äthylamid *(10)* gestaltete sich in allen Phasen analog der der Methylsulfamidsäure.

Beide Säuren wurden zwecks weiterer Charakterisierung in die Silbersalze übergeführt, die im Gegensatz zum Silbersalz der Sulfamidsäure, das aus Wasser gut umkristallisiert werden kann, in Wasser außerordentlich leicht löslich sind, was sich mit den Angaben von *W. Traube*[8]) über das Silbersalz der Methylsulfamidsäure deckt. Von diesem Forscher ist auch die Äthylsulfamidsäure zuerst dargestellt worden, und zwar in derselben Art wie die Methylsulfamidsäure. *Beilstein*[9]) beschreibt auch die Äthylsulfamidsäure und einige ihrer Salze, doch ist die Deutung der Versuchsergebnisse anzuzweifeln, da dieser Autor angibt, daß die Äthylsulfamidsäure ätherlöslich sei, was den Tatsachen widerspricht.

Versuche, diese Homologisierung fortzusetzen, wurden nicht unternommen, zumal eine ganze Anzahl, so die Propyl-, Isobutyl-

9) Beilstein und Wiegand, B. 16, 1264 (1883).

und die Isoamyl-Sulfamidsäuren von *W. Traube*[6]) beschrieben worden waren, und wichtigere Aufgaben der Lösung harrten. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß die höheren Homologen der einfachen Alkylsulfamidsäuren durch Spaltung der entsprechenden monoalkylierten p-Toluolsulfamide mit Chlorsulfonsäure gewonnen werden können.

Bei der Behandlung des p-Toluolsulfon-N-äthylamids *(10)* mit Chlorsulfonsäure ergab sich hinsichtlich der Abspaltbarkeit der Toluolsulfogruppe als p-Toluolsulfochlorid im Vergleich zum p-Toluolsulfon-N-methylamid *(7)* kein gradueller Unterschied. Auch das p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid *(6)* sowie der p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester *(25)* und der p-Toluolsulfon-N-methyl-glycinmethylester *(23)* ließen sich ohne Schwierigkeit spalten; dagegen war das p-Toluolsulfon-N-dimethylamid *(11)* bei gelinden Bedingungen erheblich beständiger gegen Chlor-

$C_7H_7SO_2—NH(C_2H_5)$; *(10)* $C_7H_7SO_2—N(CH_3)_2$; *(11)*

sulfonsäure.

Die N-arylierten Sulfamide verhalten sich bei der Chlorsulfonsäurebehandlung meist anomal, weil wahrscheinlich Sulfurierung in den aromatischen Kernen eintritt. Wird aber durch Einführung von elektronegativen Substituenten in den aromatischen Kern diese Sulfurierung erschwert, so kann die Chlorsulfonsäurespaltung wieder normal werden. Das aus p-Toluolsulfamid-kalium und Pikrylchlorid leicht gewinnbare p-Toluolsulfon-N-pikrylamid *(12)* wird durch Chlorsulfonsäure glatt in p-Toluolsulfochlorid und Pikrylsulfamidsäure *(13)* bzw. Pikramid *(13a)* zerlegt:

$$C_7H_7SO_2NH—C_6H_2(NO_2)_3 + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl$$
(12)

$$+ [HO_3S—NH—C_6H_2(NO_2)_3]$$
(13)

$$HO_3S—NH—C_6H_2(NO_2)_3 + C_2H_5OH = HO_3S—OC_2H_5 + H_2N—C_6H_2(NO_2)_3$$
(13a).

Hydrazinsulfonsäure:

Bei der Spaltung des p-Toluolsulfonhydrazins oder des p-Toluolsulfon-N-acetyl-hydrazins mit Chlorsulfonsäure wurde gleichfalls die berechnete Menge p-Toluolsulfochlorid erhalten. Die

daneben gebildete Hydrazinsulfonsäure muß aber durch die sauren Reagentien in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur [10]) schnell hydrolysiert worden sein, so daß nur das Hydrazinsulfat gefaßt werden konnte.

Die Gewinnung von Sulfamidsäuren nach der Chlorsulfonsäuremethode ist also sehr allgemein anwendbar, aber einerseits begrenzt durch die leichte Hydrolysierbarkeit der entstehenden N-Sulfonsäuren, andererseits durch die schwere Spaltbarkeit einiger Toluolsulfonderivate tertiärer Amide.

Ester der Sulfamidsäure:

Während der Äthylester der Dimethylsulfamidsäure schon von *R. Behrend* [11]) beschrieben und der entsprechende Methylester auf demselben Wege von *W. Traube* [12]) dargestellt worden war, gelang es bisher nicht, einen einfachen Ester der Sulfamidsäure zu erhalten. Sowohl durch Eintragen von fein gepulverter Sulfamidsäure in gekühltes überschüssiges Diazomethan, wie auch bei der Umsetzung des sulfamidsauren Silbers mit Jodmethyl erhielt *W. Traube* [12]) die Trimethylsulfamidsäure $\overline{N(CH_3)_3—SO_2—O}$. Bei der Verwendung von Jodäthyl bildete sich der echte Ester der Diäthylsulfamidsäure $(C_2H_5)_2N—SO_3C_2H_5$, der sich nicht in die Betainform umlagerte, und benutzte dieser Forscher endlich Benzylchlorid, so entstand der Monobenzyl-sulfamidsäure-benzylester $C_6H_5CH_2NH—SO_3CH_2C_6H_5$.

Bei meinen Versuchen, den Pikrylester der Sulfamidsäure darzustellen, konnte ich einen im Prinzip ähnlichen Reaktionsverlauf feststellen. Das Silbersalz der Sulfamidsäure war allerdings hier nicht verwendbar, da es sowohl mit einer Lösung von Pikrylchlorid in Benzol oder auch Toluol, selbst nach längerem Kochen nicht reagierte. Erfolgte aber die Einwirkung äquivalenter Mengen von Pikrylchlorid und sulfamidsaurem Lithium in methylalkoholischer Lösung, so bildete sich ½ Äquivalent Pikramid und die Hälfte des Pikrylchlorids blieb unverändert. Der zunächst entstandene normale Ester dürfte sehr reaktionsfähig sein und wirkt N-arylierend auf das noch nicht umgesetzte sulfamidsaure Lithium unter Bildung von Sulfamidsäure und pikrylsulfamidsaurem Lithium, das alkoholytisch in Pikramid umgewandelt wird:

10) W. Traube und A. Vockerodt, B. 47, 938 (1914).
11) R. Behrend, A. 222, 116 (1883).
12) W. Traube, Zander und Gaffron, B. 57, 1045 (1924).

$$NH_2SO_3Li + ClC_6H_2(NO_2)_3 \longrightarrow NH_2SO_3C_6H_2(NO_2)_3 + LiCl$$

$$NH_2SO_3C_6H_2(NO_2)_3 \xrightarrow{NH_2SO_3Li} (NO_2)_3C_6H_2NHSO_3Li + H_2NSO_3H$$

$$(NO_2)_3C_6H_2NHSO_3Li \xrightarrow{CH_3OH} (NO_2)_3C_6H_2NH_2 + CH_3OSO_3Li$$

Aldehyd-sulfamidate:

Der Sulfamidsäure, die jetzt so leicht zugänglich geworden ist, indem sie in jeder beliebigen Menge schnell und ohne Schwierigkeiten dargestellt werden kann, wurde auch ein neues Anwendungsgebiet erschlossen. In der analytischen und präparativen Chemie ist sie schon mehrfach empfohlen worden: So von *K. A. Hofmann* [13]) zur Urtiterstellung in der Maßanalyse und von *P. Baumgarten* [14]) zur Bestimmung von Nitrat neben Nitrit. In die organisch synthetische Praxis hatte sie aber noch wenig Eingang gefunden; nur zur Herstellung von Ammoniumsalzen von Sulfosäuren der Phenole [13]), der aromatischen Amine und Hydrazine [15]) ist sie verwendet worden.

Nun besteht rein formell eine gewisse Ähnlichkeit zwischen Amidosulfonsäure und Hydroxylamin:

$$H_2N—SO_3H \qquad H_2N—OH$$

Diese Formelvergleichung hat wohl schon früher zu Versuchen der Kondensation von Sulfamidsäure mit Aldehyden Veranlassung gegeben, doch waren diese Versuche zum Teil ergebnislos verlaufen oder in den Anfängen steckengeblieben.

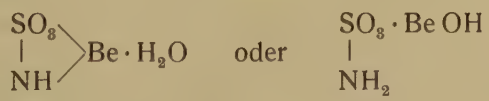
Krafft [16]) versuchte Sulfamidsäure mit Benzaldehyd absolut oder in alkoholischer Lösung zu kondensieren, aber seine Bemühungen waren vergeblich. In einem älteren Patent der v. Heyden A.-G. [17]) wurden statt der freien Sulfamidsäure deren Salze verwendet, und es gelangen so angeblich Kondensationen von Natrium-, Ammonium- und Barium-Salzen mit Formaldehyd, Acetal-

---

13) K. A. Hofmann und E. Biesalski, B. 45, 1394 (1912).
14) P. Baumgarten und I. Marggraff, B. 63, 1019 (1930).
15) Paal und Kretschmar, B. 27, 1241 (1894). — Paal und Jänicke, B. 28, 3160 (1895). — A. Quilico, Gazz. chim. ital. 56, 620 (1926); C. 1927, I, 1457.
16) Krafft und Bourgeois, B. 25, 475 (1892).
17) Chemische Fabrik von Heyden A.-G., D.R.P. 209 502 (1908).

dehyd und Chloral in wäßriger Lösung, doch fehlen bei der Reaktion z. T. experimentelle Angaben, und ich bin auf Grund von Versuchen geneigt, das Gelingen der Reaktion, außer in einzelnen Fällen, zu bezweifeln; jedenfalls versagte diese Methode vollkommen bei den Versuchen zur Kondensation von in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Aldehyden in wäßriger Lösung sowohl, als auch beim Erhitzen der Salze mit den trockenen Aldehyden. Wurde aber die Reaktion in alkoholischer Lösung ausgeführt, unter Verwendung von alkohollöslichen Salzen der Sulfamidsäure, so gelangte man zum Ziele. Allerdings waren auch hier nicht alle alkohollöslichen Salze mit gleichem Erfolg verwendbar; denn z. B. bei dem bereits bekannten, von *Paal* [15]) dargestellten Anilinsalz der Sulfamidsäure kondensierte sich zuweilen der Aldehyd leichter mit dem Anilin als mit der Sulfamidsäure. Wurde aber als salzbildende Komponente eine Base verwendet, die dem Aldehyd keine Angriffsmöglichkeit bot, so konnte der Alkyliden- bzw. der Arylidenrest an die gewünschte Stelle dirigiert werden. Als eine in diesem Sinne geeignete Base erwies sich das Trimethylamin.

Das noch unbekannte Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure ließ sich sehr einfach durch Neutralisieren der Säure mit Trimethylamin darstellen. Ferner fand ich, entgegen den Angaben von *Berglund* [5]), daß sowohl das Lithium- wie auch das Magnesiumsalz der Sulfamidsäure in Methanol löslich sind und ebenfalls für Kondensationen verwendet werden konnten. Auch das Berylliumsalz der Sulfamidsäure ist, wie *G. Schroeter* und *G. Stier* feststellten, sehr leicht in Methanol löslich. Bekanntlich ist aber das Beryllium geneigt, basische Salze zu bilden. Wird Sulfamidsäurelösung mit Berylliumcarbonat neutralisiert und der Abdampfrückstand mit Methanol digeriert, so bleibt die Hälfte der Sulfamidsäure ungelöst zurück und in Lösung geht die andere Hälfte als basisches Berylliumsalz, dem der Analyse zufolge eine der beiden Formeln zukommt:



Die Kondensationen verliefen im allgemeinen nach folgendem Schema:

$$R—CHO + H_2N—SO_3Me = R—CH=N—SO_3Me + H_2O.$$

Bei Verwendung des Trimethylammoniumsalzes der Sulfamidsäure kristallisierten manchmal die Salze der Kondensationsprodukte aus,

doch waren die meisten in Alkohol leicht löslich und mußten daher zwecks Abscheidung mit einer alkoholischen Lösung von Kaliumacetat, Natriumacetat, Calciumchlorid oder Silbernitrat durch doppelte Umsetzung als die entsprechenden Salze gefällt werden:

$$R—CH=N—SO_3H \cdot N(CH_3)_3 + CH_3COOMe = R—CH=N—SO_3Me + CH_3COOH \cdot N(CH_3)_3.$$

Welches der Salze zur Ausfällung besonders geeignet, also in Methanol möglichst wenig löslich war, mußte von Fall zu Fall ermittelt werden. Die Salzniederschläge waren oft durch die entsprechenden Salze der Sulfamidsäure verunreinigt, wenn die Reaktion nicht völlig beendet war. Es gelang häufig, die rohen Salze zwecks Reinigung aus Wasser oder wäßrigem Alkohol umzukristallisieren, doch mußte dabei recht vorsichtig verfahren werden, da bei Erwärmen der Lösungen Hydrolyse eintrat unter Spaltung in die Komponenten:

$$R—CH=N—SO_3Me + H_2O = R—CHO + H_2N—SO_3Me.$$

Noch viel leichter erfolgte dieser Vorgang, bereits bei Zimmertemperatur, durch Zusatz von Spuren Säuren, meist weniger leicht durch Alkalien.

Die Sonderstellung, die die Anfangsglieder homologer Reihen einzunehmen pflegen, behauptete der Formaldehyd auch bei diesen Kondensationen. Er zeichnete sich vor den anderen Aldehyden durch ausgeprägte Reaktionsfähigkeit bereits in wäßrig-alkoholischer Lösung aus. Der Acetaldehyd steht dem Formaldehyd an Reaktionsfähigkeit kaum nach, doch fällt begreiflicherweise mit wachsendem Molekulargewicht der Paraffinaldehyde die Schnelligkeit der Kondensation. Beim Benzaldehyd und vielen anderen aromatischen Aldehyden muß die Reaktion durch Kochen der Lösung durchgeführt werden. Hervorzuheben ist, daß auch bei Verwendung der Glucose und der Maltose die Kondensation glatt verläuft.

Die Zahl der Aldehyde, die von mir und von anderer Seite im hiesigen Institut untersucht worden sind, ist schon groß, so daß diese Kondensationsreaktion bereits als allgemein gültig bezeichnet werden kann, obschon die optimalen Bedingungen von Fall zu Fall festzustellen sind. Dagegen schlugen Versuche, diese Reaktion auch auf Ketone auszudehnen, fehl. Jedenfalls waren meine Bemühungen beim Aceton, Cyclohexanon, Tetralon und auch beim Benzoin vergeblich. Damit ist aber die Möglichkeit gegeben, Al-

dehyde von Ketonen zu unterscheiden bzw. nebeneinander nachzuweisen. Zu diesem Zwecke ist es lediglich erforderlich, die Komponenten in alkoholischer Lösung zu kochen und das ausgefällte Metallsalz durch einfache Glühprobe auf Kohlenstoff zu prüfen oder mit dessen essigsaurer Lösung die Phenylhydrazonreaktion auszuführen.

Verhalten der α-Arylsulfamidofettsäuren, ihrer Ester und Amide gegen Chlorsulfonsäure.

Nach diesen vorbereitenden Arbeiten wandte ich mich nun meiner Hauptaufgabe, der Darstellung von α-Aminocarbonsäuren zu. Es galt einen, insbesondere auch technisch gangbaren Weg zu ihrer Gewinnung auszuarbeiten, wobei mir Vorversuche von *G. Schroeter* und *K. Erzberger* sehr zustatten kamen.

Abgesehen von der Hydrolyse der Eiweißkörper wurden die α-Aminocarbonsäuren bisher vielfach nach der bekannten *Streckerschen* Cyanhydrinsynthese dargestellt, die von *Gulewitsch*[18]) sowie von *Zelinski*[19]) vereinfacht wurde. Auch die *Erlenmeyersche* Hippursäuremethode[20]) gelangte oft zur Anwendung. Am einfachsten aber war es, die α-Halogencarbonsäuren mit Ammoniak zu behandeln, ein Verfahren, das zuerst von *Perkin*[21]) angewendet und von vielen anderen Forschern ausgebildet wurde, wobei sich aber auch sekundäre und tertiäre Aminosäuren bildeten, was natürlich die Ausbeute sehr beeinträchtigte. Daher ließ *Gabriel*[22]) statt Ammoniak das Phtalimidkalium auf die Halogenverbindungen einwirken und spaltete das Reaktionsprodukt mit Salzsäure bei 200° in Aminosäurechlorhydrat und Phtalsäure. Diese Methode ist aber in der Ausführung umständlich und verlustreich, besonders wegen der Schwierigkeit, die meist in Wasser leicht löslichen einfachen Aminosäuren in reinem Zustande abzutrennen.

Es war daher wünschenswert, die Aminosäuren auf einem für deren Isolierung und Reindarstellung einfacheren Wege als bisher zu gewinnen, und dazu erwiesen sich die p-Toluolsulfonderivate als sehr geeignet. Diese sind im Schrifttum schon bekannt, wurden aber ausschließlich aus den anderweitig gewonnenen α-Amino-

18) Gulewitsch und Wasmus, B. 39, 1181 (1906).
19) Zelinski und Stadnikoff, B. 39, 1722 (1906).
20) E. Erlenmeyer, A. 337, 205 (1905).
21) Perkin und Duppa, A. 108, 112 (1858).
22) Gabriel, B. 21, 2688 (1888); B. 22, 426 (1889); B. 24, 3104 (1891).

carbonsäuren dargestellt; so z. B. das p-Toluolsulfonglycin aus p-Toluolsulfochlorid und Glykokoll [23]).

Ein Versuch von *Hartmann* [24]), den p-Toluolsulfonglycinester aus Chloressigsäureester und p-Toluolsulfamid zu synthetisieren, schlug fehl.

Überaus einfach und mit nahezu quantitativer Ausbeute ließ sich aber das p-Toluolsulfonglycin *(14)* nach *G. Schroeter* [25])

$$C_7H_7SO_2NH—CH_2—COOH$$
(14)

durch Umsetzen von Chloressigsäure mit p-Toluolsulfamid in 3 n-wäßriger Lauge durch Kochen unter Rückflußkühlung darstellen, entsprechend der Gleichung:

$$C_7H_7SO_2NHNa + ClCH_2COONa = C_7H_7SO_2NHCH_2COONa + NaCl.$$

Das in kaltem Wasser kaum lösliche p-Toluolsulfonglycin wurde mit Säure ausgefällt.

Als Nebenprodukt konnte ich nur bei einer der vielen Umsetzungen die bereits von *Hartmann* [24]) beschriebene p-Toluolsulfonimido-diessigsäure *(15)* aus einer Mutterlauge der Kristallisation vom p-Toluolsulfonglycin isolieren.

$C_7H_7SO_2N(CH_2COOH)_2$; *(15)*

$C_7H_7SO_2—N(CH_3)—CH_2COOH$; *(16)*

$C_7H_7SO_2NH—CH(CH_3)—COOH$; *(17)*.

Ebenso einfach wie das p-Toluolsulfamid ließ sich auch das p-Toluolsulfonmethylamid zum p-Toluolsulfonsarkosin *(16)* um-

23) Ihrfeld, B. 22, Ref. 692 (1889). — Wallin, Acta Universitatis Lundensis 28, 2. Abt. Abhandlung 88 III, 3. (1892). — Fischer und Bergmann, A. 398, 117 (1913).

24) Hartmann: Über p-Toluolsulfonaminoessigsäure und ihre Abkömmlinge. Dissertation. Dresden. Techn. Hochsch.

25) G. Schroeter, Z. f. angew. Ch. 39, 1460 (1926). D.R.P. 491 292.

setzen, das sich mit dem von *E. Fischer*[26]) aus p-Toluolsulfonglycin durch Methylieren mit Jodmethyl dargestellten, identisch erwies.

Die α-Halogenderivate der Propionsäure setzten sich dagegen weniger glatt um. Erst als die Umsetzung des p-Toluolsulfamidkaliums mit α-Brompropionsaurem-kalium in alkoholischer Lösung vorgenommen wurde, gelang es, das p-Toluolsulfonalanin *(17)* in 60%iger Ausbeute zu erhalten.

Die Abspaltung der Toluolsulfongruppe aus den p-Toluolsulfonderivaten der α-Aminocarbonsäuren wurde bisher meist durch mehrstündiges Erhitzen im Rohr mit starker Salzsäure bewirkt, worin sich die dabei entstehende Toluolsulfonsäure schwer löst. Abgesehen davon, daß sich aus dem Hydrolysat die Aminocarbonsäuren nur schwer abtrennen lassen, ist das Arbeiten mit starken Säuren bei hoher Temperatur in geschlossenen Gefäßen technisch unbequem. Die Chlorsulfonsäuremethode gestattete aber auch hier diese Schwierigkeiten zu überwinden. Bei den freien p-Toluolsulfon-α-aminocarbonsäuren nahmen allerdings die Reaktionen einen verwickelten, aber sehr bemerkenswerten Verlauf:

a) Chlorsulfonsäurespaltung der α-Arylsulfamidofettsäuren und ihrer Chloride.

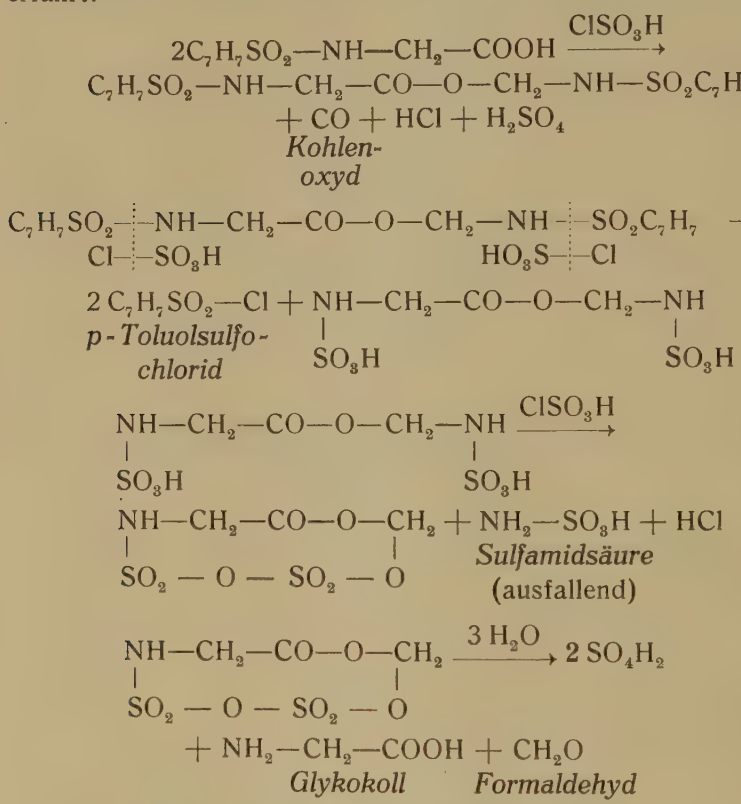
Das p-Toluolsulfonglycin *(14)* reagierte schon bei gewöhnlicher Temperatur mit der Chlorsulfonsäure unter Entwicklung von ½ Mol Kohlenoxyd und gleichzeitiger Abscheidung von ½ Mol Sulfamidsäure. Auf Zusatz von Chloroform zur Chlorsulfonsäurelösung fiel ein schweres Öl aus, dessen wäßrige Lösung intensiv nach Formaldehyd roch. Aus einer Lösung des Öls in Äthylalkohol schied sich nach kurzem Kochen Glykokolläthylester-chlorhydrat ab. Die Aufarbeitung der Chloroformlösung endlich ergab 1 Mol p-Toluolsulfochlorid.

p-Toluolsulfonglycinchlorid *(40)* reagierte in demselben Sinne mit der Chlorsulfonsäure, denn es konnten quantitativ nachgewiesen werden: ½ Mol Kohlenoxyd, ½ Mol Sulfamidsäure und 1 Mol p-Toluolsulfochlorid. Das mit Tetrachlorkohlenstoff ausgefällte und in Wasser eingetragene Öl löste sich ebenfalls darin unter Auftreten von Formaldehydgeruch.

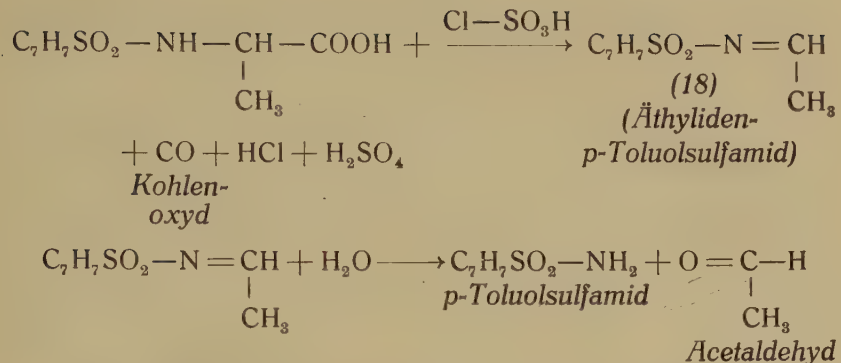
Dieser analoge Reaktionsverlauf bei der p-Toluolsulfonaminoessigsäure und deren Chlorid legt die Annahme nahe, daß aus p-Toluolsulfonglycin und aus dem p-Toluolsulfonglycinchlorid

26) E. Fischer und Bergmann, A. 398, 117 (1913).

ähnliche Zwischenprodukte entstehen, die zur Kohlenoxydabspaltung führen, und daß dann weiter zwischen Spaltprodukt und p-Toluolsulfonglycin oder dessen Chlorid eine Esterverbindung entsteht, die zwar wie die einfachen Ester (s. w. u.) keine Kohlenoxydabspaltung, wohl aber noch die Sulfamidsäurespaltung erfährt:

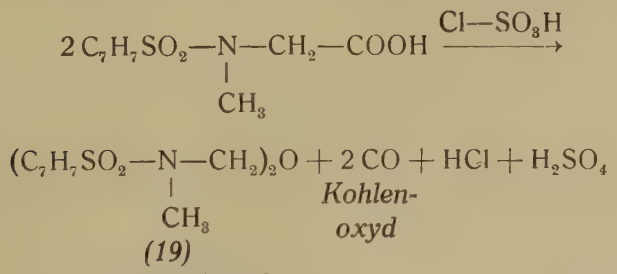


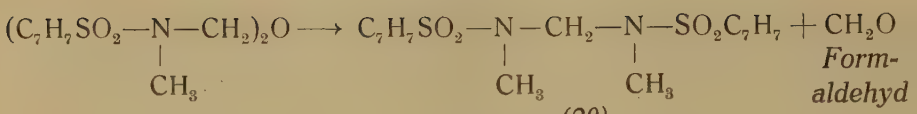
Einen anderen Verlauf nahm die Chlorsulfonsäurespaltung des p-Toluolsulfonalanins *(17)*. Bei dieser Reaktion entstand nicht ½ Mol Kohlenoxyd, wie beim p-Toluolsulfonglycin und dessen Chlorid, sondern ein ganzes Mol Kohlenoxyd, und gleichzeitig war das Entweichen von Salzsäureschwaden zu beobachten. Wurde die Chlorsulfonsäurelösung in Eis eingetragen, so schied sich kein p-Toluolsulfochlorid, sondern 1 Mol p-Toluolsulfamid ab und Acetaldehydgeruch machte sich bemerkbar:



Die Erklärung dafür, daß hier keine Toluolsulfochloridabspaltung eintritt, ist darin zu sehen, daß Äthyliden-p-Toluolsulfamid *(18)* als „tertiäres" Amid bei niederer Temperatur ebensowenig Toluolsulfochloridspaltung erleiden kann, wie das p-Toluolsulfon-N-dimethylamid *(11)*. Freilich erleiden das p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid *(6)* und, wie weiter unten zu erörtern sein wird, das 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin *(39)* sowie der p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester *(25)* und die gleichfalls „tertiären" p-Toluolsulfonsarkosinester *(23, 24)* normale Toluolsulfochloridspaltung.

Beim p-Toluolsulfonsarkosin *(16)* tritt wieder molare Kohlenoxydabspaltung, aber kein p-Toluolsulfochlorid auf, weil hier ein nicht spaltbares „tertiäres" Toluolsulfamid, nämlich p-Toluolsulfon-N-methylamid-methanoläther *(19)*, gebildet wird. Dieser Körper schied sich auf Eiszusatz ab, zersetzte sich aber allmählich unter Formaldehydabspaltung unter Bildung von N-Methylen-bis-p-Toluolsulfonmethylamid *(20)*:





(20)

N-Methylen-bis-p-Toluolsulfonmethylamid

C. Mannich[27]) wies ähnliche Abbauprodukte nach, als er Benzylsarkosinchlorid in einem indifferenten Lösungsmittel unter Zusatz von Aluminiumchlorid erwärmte; er gibt an, daß sich bei der Reaktion Kohlenoxyd, Formaldehyd und das Methylen-bis-benzyl-methylenamin $C_6H_5CH_2—N(CH_3)—CH_2—N(CH_3)—CH_2C_6H_5$ bildet, obigem N-Methylen-bis-p-Toluolsulfonmethylamid *(20)* analog.

Zusammenfassend ergab sich also als gemeinsames Merkmal der untersuchten p-Toluolsulfon-α-aminocarbonsäuren und ihrer Chloride mit Chlorsulfonsäure Abspaltung von Kohlenoxyd bei gewöhnlicher Temperatur, aber die dabei gebildeten Oxymethylenderivate spalten verschiedenartig Wasser ab: Das aus p-Toluolsulfonglycin entstehende p-Toluolsulfonmethanolamin bildet mit noch nicht in Reaktion getretenem p-Toluolsulfonglycin einen Ester, der keine Kohlenoxydabspaltung erleidet, so daß also nur ½ Mol Kohlenoxyd gefunden wird, der gebildete Ester aber die normale Toluolsulfochloridspaltung erfährt. Im Gegensatz hierzu ist beim p-Toluolsulfonalanin *(17)* und p-Toluolsulfonsarkosin *(16)* die Kohlenoxydabspaltung eine vollständige, weil die zunächst entstehenden Äthanol- bzw. Methanolderivate keine Ester, sondern durch intra- oder intermolekulare Wasserabspaltung „tertiäre" Toluolsulfoamide bilden, die durch Chlorsulfonsäure schwer spaltbar sind.

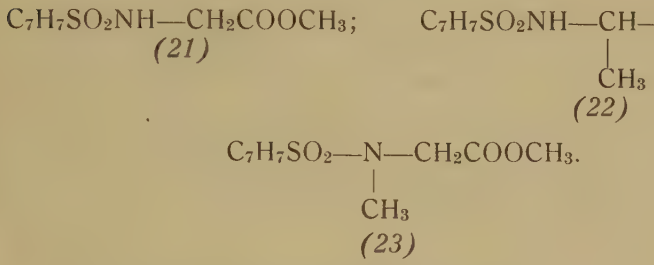
Zu dieser eigenartigen Kohlenoxydspaltung der freien α-Arylsulfamidofettsäuren ist noch bemerkenswert, daß sie eine spezifische Funktion gerade der Arylsulfongruppe sein muß, denn andere Acylgruppen haben diese Wirkung nicht, wie beim Chloracetylglycin $Cl—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$ u. a. festgestellt wurde. Über die Spaltung von p-Toluolsulfonglycylglycin, die auch ohne CO-Abspaltung verlief, siehe weiter unten.

---

27) C. Mannich und R. Kuphal, B. 45, 314 (1912).

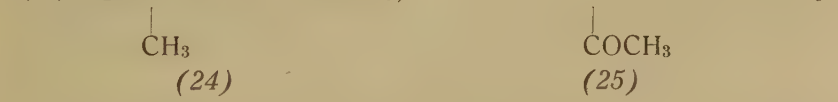
b) Chlorsulfonsäurespaltung der α-Arylsulfamidofettsäureester.

Die wenngleich theoretisch interessante, so doch hier unerwünschte Kohlenoxydbildung ließ sich überall vermeiden durch Umwandlung der p-Toluolsulfon-α-aminocarbonsäuren in ihre erstaunlich leicht sich bildenden Ester. Es genügte, die alkoholischen Lösungen der betreffenden Säuren unter Zusatz von nur 1% Mineralsäure kurze Zeit zu kochen, um vollständige Veresterung zu erzielen. Nach dieser Methode wurden die Methylester des p-Toluolsulfonglycins *(21)*, des p-Toluolsulfonalanins *(22)* und des p-Toluolsulfonsarkosins *(23)* dargestellt.



(21) *(22)* *(23)*

Der p-Toluolsulfonsarkosinmethylester *(23)*, sowie auch der entsprechende Äthylester *(24)*, ließen sich dank der leichten Zugänglichkeit der p-Toluolsulfonglycinester auch aus diesen durch N-Methylieren mit Dimethylsulfat in alkoholisch-alkalischer Lösung gewinnen.



(24) *(25)*

Ebenso leicht wie die Methylierung erfolgte auch die Acetylierung des p-Toluolsulfonglycinmethylesters *(21)* mit Acetylchlorid, ein Verfahren, das den p-Toluolsulfon-acetursäure-methylester *(25)* zugänglich machte.

Die Spaltung der Ester erfolgte beim Eintragen in die gleiche Gewichtsmenge Chlorsulfonsäure bereits bei gewöhnlicher Temperatur unter Abspaltung der Toluolsulfogruppe als p-Toluolsulfochlorid, und die Aminosäurereste wurden in die entsprechenden Ester-N-sulfonsäuren übergeführt:

$$C_7H_7SO_2NHCH_2COOR + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl + HO_3SNHCH_2COOR$$

(26)

$$C_7H_7SO_2N(CH_3)CH_2COOR + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl + HO_3SN(CH_3)CH_2CO$$

(27)

$$C_7H_7SO_2NHCH(CH_3)COOR + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl + HO_3SNHCH(CH_3)C$$

(28)

Nach den oben dargelegten Erfahrungen bei der Chlorsulfonsäurespaltung der freien p-Toluolsulfon-α-aminocarbonsäuren ist in dieser Gleichungsfolge überraschend die *glatte Spaltung auch der p-Toluolsulfonsarkosinester in p-Toluolsulfochlorid und Sarkosinestersulfonsäure;* denn weiter oben wurde an verschiedenen Stellen erörtert, daß „tertiäre" Amide, wie $C_7H_7SO_2—N(CH_3)_2$ *(11)*, $(C_7H_7SO_2—N(CH_3)—CH_2)_2O$ *(19)* und $C_7H_7SO_2—N=CH—CH_3$ *(18)* der Toluolsulfochloridspaltung bei milder Temperatur n i c h t unterliegen. Warum sich ein Körper wie

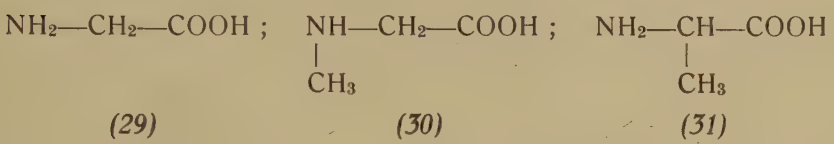
$$C_7H_7SO_2—N(CH_3)—CH_2—COOR$$

anders verhält ist nicht leicht einzusehen; es scheint hier wieder eine Besonderheit der α-Aminocarbonsäurederivate vorzuliegen. In diesem Zusammenhange war das Verhalten des p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinesters *(25)* gegen Chlorsulfonsäure von Interesse. Es zeigte sich, daß auch dieser Ester die normale Toluolsulfochloridspaltung erleidet, obschon auch dieser als „tertiäres" p-Toluolsulfamid zu betrachten ist; es erfolgt also Spaltung nach der Gleichung:

$$C_7H_7SO_2NCH_2COOR + ClSO_3H = C_7H_7SO_2Cl + HO_3SNCH_2COOR$$
$$\quad\quad\quad

fassen; denn es ist bekannt[29]), daß diese in saurer Lösung unbeständig sind und viel leichter zerfallen als die Sulfamidsäuren selber.

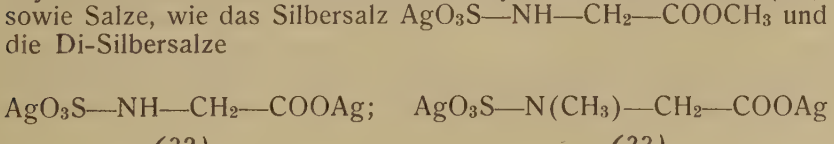
Zur Darstellung der α-Aminocarbonsäuren selber wurden die rohen N-Sulfonsäuren der α-Aminocarbonsäureester in wenig Wasser gelöst und nach der leicht erfolgenden Hydrolyse durch Baryt oder Benzidin von Schwefelsäure befreit. So konnten das Glykokoll *(29)*, Sarkosin *(30)* und d, l-Alanin *(31)* mit einer



(29) *(30)* *(31)*

Ausbeute von 80—90% in reiner, kristallinischer Form gewonnen werden.

P. Baumgarten[30]) hat die Glycin-N-sulfonsäure auf einem anderen Wege, nämlich durch Sulfurierung von Glykokoll in wäßrig alkalischer Lösung mit N-Pyridinium-sulfonsäure, dargestellt. Er gibt an, daß diese Säure erst nach langem Kochen mit Wasser völlig hydrolytisch zerlegt wird. Das ist nach meinen Erfahrungen nicht zutreffend. Wurde nämlich die konz. wäßrige Lösung der Glycinmethylester-N-sulfonsäure *(26)* nur schwach erwärmt, so setzte die Hydrolyse bald ein, die sich durch starke Selbsterwärmung der Lösung bis zum Aufsieden kundtat. Selbst die Luftfeuchtigkeit bewirkte schon ein Zerfließen der Kristalle unter allmählicher Hydrolyse, aber auch reine, in gut verschlossenen Gefäßen aufbewahrte Substanzen waren nach einiger Zeit zerflossen. Diese Sirupe, die nach längerem Stehen an der Luft keine Sulfosäure mehr enthielten, ließen sich ebenso wie die reinen Produkte auf Glykokoll verarbeiten. Die Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure *(27)* sowie Salze, wie das Silbersalz $AgO_3S—NH—CH_2—COOCH_3$ und die Di-Silbersalze



(32) *(33)*

erwiesen sich gegen hydrolysierende Einflüsse stabiler.

---

29) P. Baumgarten, B. 64, 1582 (1931).
30) P. Baumgarten, H. S. 171, 62 (1927).

c) Chlorsulfonsäurespaltung der α-Arylsulfamidofettsäureamide.

Nachdem nachgewiesen war, daß die Ester der p-Toluolsulfon-α-aminocarbonsäuren sich gegen Chlorsulfonsäure anders verhalten als die freien Säuren und deren Chloride, mußten auch andere funktionelle Abkömmlinge geprüft werden. Es zeigte sich, daß *Amidderivate,* wie p-Toluolsulfonglycinamid *(34)* und p-Toluolsulfonsarkosinamid *(35)* sich wie Ester verhalten.

$C_7H_7SO_2—NH—CH_2—CONH_2$; $C_7H_7SO_2—N(CH_3)—CH_2CONH_2$

(34) *(35)*

d) Chlorsulfonsäurespaltung des p-Toluolsulfonglycylglycins.

Auch das p-Toluolsulfonglycylglycin *(36)* [31]) gab, obgleich in diesem Körper eine freie Carbonsäure vorliegt, mit Chlorsulfonsäure, wie die einfachen Säureamide, keine Kohlenoxydabspaltung, sondern normale Spaltung in p-Toluolsulfochlorid und Glycylglycin-N-sulfonsäure *(36a),* die freilich durch schnell erfolgende Hydrolyse nicht gefaßt werden konnte. Dieser normale Verlauf ist deshalb bemerkenswert, weil er zeigt, daß die *Kohlenoxydspaltung* der Arylsulfon-α-aminocarbonsäuren *durch α-Stellung der Carboxylgruppe zur arylsulfonierten Aminogruppe bedingt* ist. Bei entfernterer Stellung an einer Kette tritt k e i n e Kohlenoxydspaltung auf:

$$C_7H_7SO_2—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH + ClSO_3H$$
(36)
$$= C_7H_7SO_2Cl + [HO_3S—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH]$$
$$[HO_3S—NH—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH] + H_2O$$
(36a)
$$= H_2SO_4 \cdot NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$$

Das als Glycylglycinchlorhydrat

$$HCl \cdot NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH + H_2O$$
(37)

abgeschiedene Reaktionsprodukt *(37)* ließ sich in einfacher Weise auf Glycylglycin $NH_2—CH_2—CO—NH—CH_2—COOH$ verarbeiten.
(38)

31) R. Schönheimer, H. S. 154, 203 (1926).

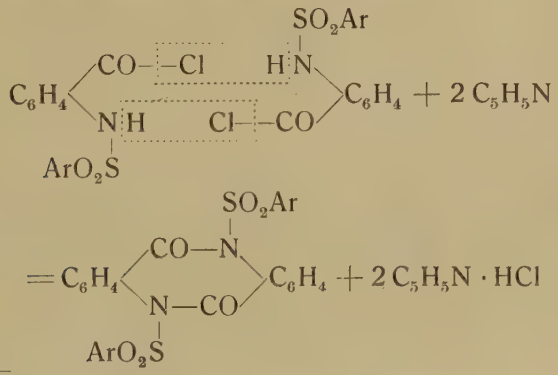
Somit war es nach diesen Methoden gelungen, eine ganze Reihe von α-Aminocarbonsäuren wohlfeil und einfach aufzubauen, insbesondere Glykokoll und Sarkosin. Durch die leichte Zugänglichkeit des letzteren ist natürlich auch der Weg für eine billige Gewinnung des Kreatins und des Kreatinins geebnet. Die geschilderte Methode zur Darstellung des Glycylglycinchlorhydrats bzw. des Glycylglycins ist zwar auch eine brauchbare, aber weniger empfehlenswert als die vom 2, 5-Diketopiperazin ausgehende, dessen besonders leichte Gewinnung weiter unten beschrieben wird. Die d, l-Alaninsynthese wäre auch als rationell zu bezeichnen, wenn es gelingen würde, das p-Toluolsulfonalanin in noch besserer Ausbeute und von einem billigeren Material ausgehend zu gewinnen.

Es ist wohl kaum daran zu zweifeln, daß auch noch andere aliphatische Mono- und Diaminocarbonsäuren durch die Chlorsulfonsäuremethode einfacher als bisher zugänglich gemacht werden können, da die entsprechenden α-bromierten Säuren meist durch Malonestersynthese zugänglich sind.

Da diese letzteren Verfahren aber vorläufig kaum technisches Interesse beanspruchen dürften und auch in präparativer Hinsicht nichts grundsätzlich Neues zu erwarten war, wandte ich mich anderen synthetischen Plänen zu, die für die in dieser Arbeit erörterte Methodik eine wünschenswerte Erweiterung brachten.

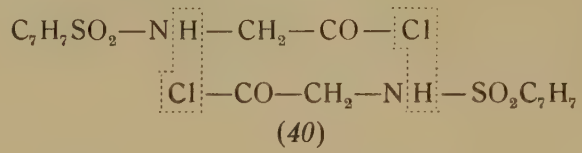
2, 5-Diketopiperazin und Derivate.

G. Schroeter hat schon vor längerer Zeit mitgeteilt[32]), daß N-Arylsulfon-anthranilsäurechloride durch tertiäre Amine glatt in Diarylsulfon-dianthranilide verwandelt werden:

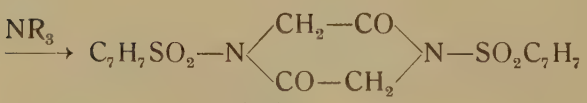


32) G. Schroeter und Eisleb, A. 367, 101 (1909).

Es zeigte sich nun, daß das aus p-Toluolsulfonglycin mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid leicht darzustellende p-Toluolsulfonglycinchlorid *(40)* ebenso wie die Arylsulfon-anthranilsäurechloride reagierte; denn es wurde aus ihm mit Trialkylamin oder Pyridin z. T. in fast quantitativer Ausbeute ein Diketopiperazinderivat, das wohlkristallisierte 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin *(39)*



(*40*)

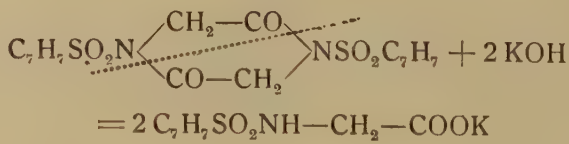


(*39*)

erhalten, das sich mit einem von *G. Wallin* [33]) in sehr geringer Menge erhaltenen Körper identisch erwies.

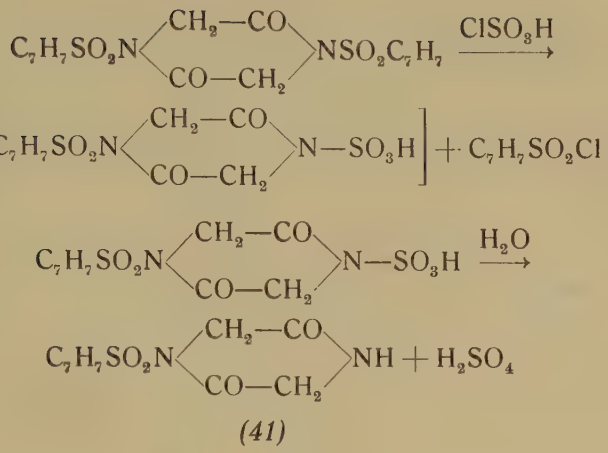
Die Konstitution des 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazins *(39)* konnte bewiesen werden durch Spaltung des Moleküls in verschiedenen Richtungen:

Beim Kochen mit Lauge wurde das 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-Diketopiperazin in 2 Mol p-Toluolsulfonglycin gespalten:



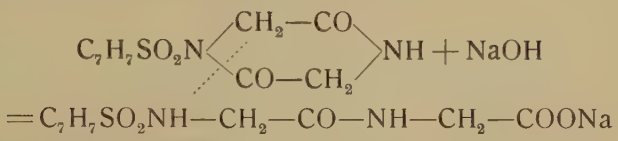
Die Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf das 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin konnte unter Innehaltung ganz bestimmter Versuchsbedingungen so geleitet werden, daß zunächst nur e i n e Toluolsulfogruppe abgespalten, also 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin *(41)* erhalten wurde:

33) G. Wallin, Acta Universitatis Lundensis 28, 2. Abt. Abhandlung 88 III, 3. (1892).

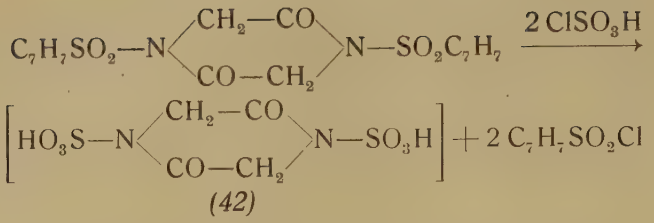


(41)

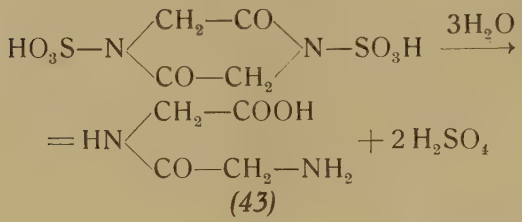
dessen Struktur sich daraus ergab, daß es durch milde Behandlung mit 2 n-Lauge unter einseitiger Aufspaltung des Ringes in p-Toluolsulfonglycylglycin umgewandelt wurde:



Die Abspaltung beider Toluolsulfogruppen aus dem 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin mittels überschüssiger Chlorsulfonsäure erfolgte gleichfalls schon bei niederer Temperatur. Wurde diese, wie üblich, bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt, so ergab die Untersuchung des regenerierten Toluolsulfochlorids, daß dieses immer mit mehr oder weniger Toluol-disulfochlorid-2,4 verunreinigt war. Die überraschend leichte Bildung dieses Chlorids war wahrscheinlich eine Folge der überaus leichten Abspaltbarkeit der Toluolsulfogruppen und der dadurch bedingten lokalen Wärmetönung; denn bei guter Kühlung und auch durch Verdünnen mit Tetrachlorkohlenstoff ließ sich die Bildung des Toluol-disulfochlorids-2, 4 vermeiden. Wurde das Reaktionsgemisch behufs Trennung von p-Toluolsulfochlorid, unmittelbar in Eis eingetragen, so konnte bei der Aufarbeitung in 90% Ausbeute das Glycylglycinchlorhydrat infolge hydrolytischer Spaltung der primär gebildeten 2, 5-Diketopiperazin-1, 4-disulfonsäure *(42)* gewonnen werden:

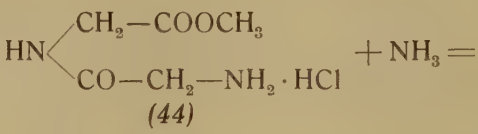


(42)

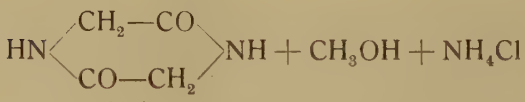


(43)

Der Methylester des Glycylglycin-chlorhydrats *(44)* lieferte, in Methanol gelöst, durch Einleiten von Ammoniak 2, 5-Diketopiperazin *(45)* [34]):



(44)



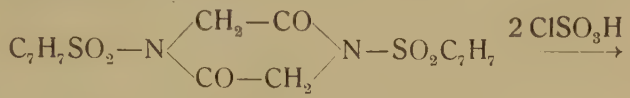
(45)

Dieser Umweg zur Darstellung des 2, 5-Diketopiperazins über das Glycylglycinchlorhydrat erwies sich aber als überflüssig, er ist nur bemerkenswert, weil auf diesem Wege das Glycylglycin *(38)* rationeller zugänglich ist, als auf dem weiter oben beschriebenen aus p-Toluolsulfonglycylglycin *(36)*.

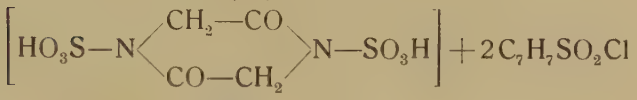
Das 2, 5-Diketopiperazin *(45)* kann eleganter direkt aus dem 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin *(39)* gewonnen werden durch Eintragen in Chlorsulfonsäure, die mit der doppelten Gewichtsmenge Tetrachlorkohlenstoff verdünnt ist. Dabei scheidet sich zunächst die 2, 5-Diketopiperazin-1, 4-disulfonsäure *(46)* aus,

34) E. Fischer und Fourneau, B. 34, 2868 (1901).

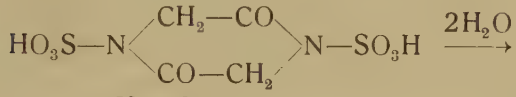
die aber nicht in reinem Zustande isoliert wurde, weil sie sehr leicht in kristallinisches 2, 5-Diketopiperazin-sulfat *(47)* übergeht, das durch Wasser oder Alkohol leicht in reines 2, 5-Diketopiperazin *(45)* verwandelt wird:

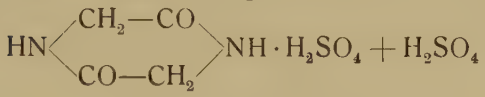


(39)



(46)





(47)

(45)

Die Bereitung des Diketopiperazins *(45)* aus dem 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin *(39)* mit Chlorsulfonsäure ist deshalb den alten Methoden weit überlegen, weil, mit Ausnahme der wohlfeilen Chlorsulfonsäure, alle anderen zur Darstellung verwendeten Chemikalien im Kreisprozeß in einfacher Weise wiedergewonnen werden.

Bisher war für die Darstellung des 2, 5-Diketopiperazins Glykokoll verwendet worden: *Curtius* [35]) ließ eine wäßrige Lösung des Glykokollesters bei Zimmertemperatur stehen; *E. Fischer* [36]) ging vom Glykokollmethylester-chlorhydrat aus, das er mit Natronlauge oder Silberoxyd umsetzte, aber in beiden Fällen ließ die Ausbeute an 2, 5-Diketopiperazin zu wünschen übrig. Befriedigender war die Ausbeute an letzterem, als *E. Fischer* [37]) das Glycyl-

35) Curtius und Goebel, J. f. prakt. Ch. (2) 37, 150 (1888).
36) E. Fischer, B. 39, 2893 (1906).
37) E. Fischer und Fourneau, B. 34, 2868 (1901).

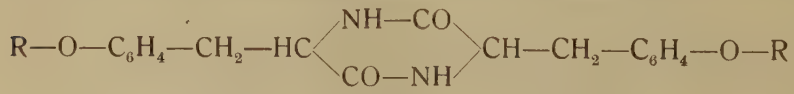
glycin-äthylester-chlorhydrat mit Ammoniak umsetzte, doch ließ sich dieses Esterchlorhydrat wieder am bequemsten vom Diketopiperazin ausgehend darstellen. Eine billige, auch technisch leicht ausführbare Synthese des 2, 5-Diketopiperazins fehlte demnach.

Aromatische α-Aminocarbonsäuren.

Im Besitze dieses in jeder Phase befriedigenden Verfahrens zur Darstellung des 2, 5-Diketopiperazins, war der Weg für die Synthese weiterer Aminosäuren bzw. ihrer Anhydride vorgezeichnet. Das 2, 5-Diketopiperazin ist nämlich der Perkinschen Synthese zugänglich, wie zuerst *T. Sasaki* [38]) erkannte. Diesem Forscher gelang es auch bereits auf dieser Grundlage, u. a. das d, l-Phenylalaninanhydrid, das d, l-Phenylalanin und das d, l-Tyrosin darzustellen. Der technischen Durchführung dieser Methode stand aber die umständliche Reduktion der zunächst bei der Synthese entstehenden ungesättigten Kondensationsprodukte hindernd im Wege, die meist mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor ausgeführt wurde. Abgesehen von der Kostspieligkeit führte diese Arbeitsweise unmittelbar zu den Endprodukten, den aromatischen α-Aminocarbonsäuren, ohne daß es möglich war, die Zwischenprodukte, nämlich die zunächst entstehenden Anhydride dieser Aminosäuren zu isolieren. Aus diesem Grunde wurde die Reduktion bereits mehrfach auf anderen Wegen versucht, wobei aber die geringe Löslichkeit der 3, 6-Bis-aryliden-2, 5-diketopiperazine in den gebräuchlichen Lösungsmitteln hinderlich war.

Im Gegensatz hierzu gelangt man bei Anwendung der von *G. Schroeter* ausgearbeiteten Hydrierungsmethode mit Wasserstoff und nickelhaltigem Katalysatorgemisch im Rührautoklaven bei Temperaturen über 100° auch bei dieser Körperklasse in kürzester Zeit zum Ziele. Als Lösungsmittel dienten hier Tetralin oder Cyclohexanol, welche die 3, 6-Bis-aryliden-2, 5-diketopiperazine in der Wärme verhältnismäßig leicht aufnehmen.

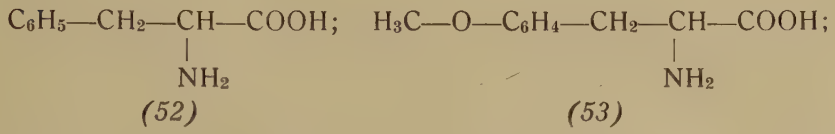
Nach diesem Verfahren gelang es die Anhydride des d, l-Phenylalanins *(48)*, des d, l-p-Methoxy-phenylalanins *(49)* und des d, l-p-Acetoxy-phenylalanins *(50)* darzustellen:



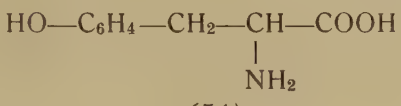
$$OR = H; \quad R = CH_3; \quad R = COCH_3.$$
(48) *(49)* *(50)*

38) T. Sasaki, B. 54, 163 (1921).

Zwecks weiterer Charakterisierung konnte das d, l-p-Acetoxy-phenylalanin-anhydrid *(50)* mit konzentriertem Ammoniak in d, l-Tyrosin-anhydrid *(51)* und dieses, sowie die anderen Anhydride durch Hydrolyse mit Eisessig-Salzsäure in die entsprechenden aromatischen α-Aminocarbonsäuren d, l-Phenylalanin *(52)*, p-Methoxy-phenylalanin *(53)* und d, l-Tyrosin *(54)* übergeführt werden.

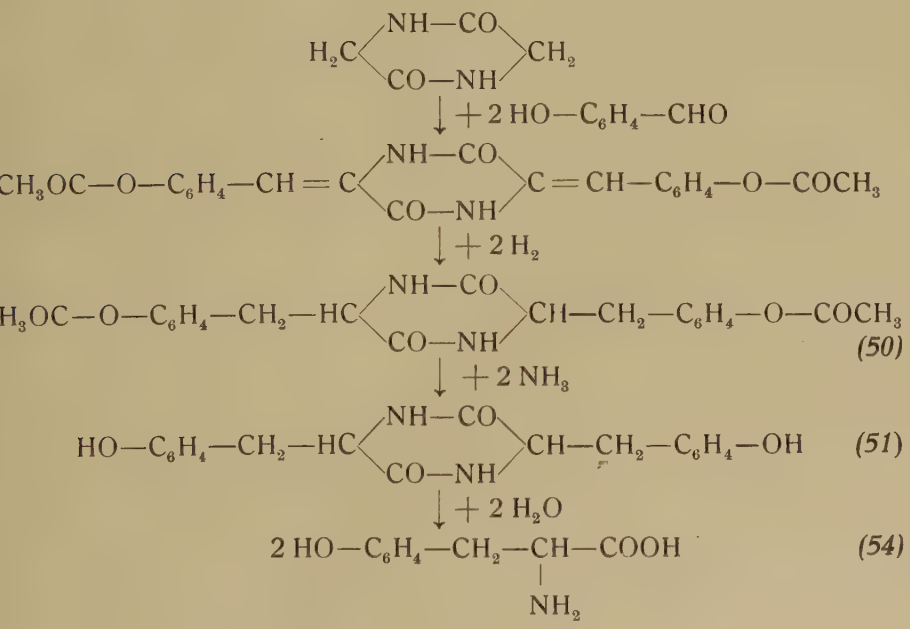


(52) *(53)*



(54)

Die Synthese des d, l-Tyrosins z. B. wäre demnach wie folgt zu formulieren:



(50)

(51)

(54)

Damit ist ein bequemerer Weg als bisher zur Gewinnung auch von aromatischen α-Aminocarbonsäuren sowie besonders deren Anhydriden eröffnet. Die Zahl der möglichen Kondensationsreaktionen von aromatischen Aldehyden mit 2, 5-Diketopiperazin ist überaus groß, die Zahl der ausgeführten schon recht stattlich.

Wahrscheinlich wird auch der β-Indolaldehyd, der aus Indol durch Behandeln mit Chloroform und Alkali dargestellt werden kann, der Kondensation mit 2, 5-Diketopiperazin zugänglich sein, so daß es möglich wäre, auf diesem Wege das Tryptophan und dessen Dipeptide und Dipeptidanhydride zugänglich zu machen.

Eine weitere lohnende Aufgabe wäre die Vereinfachung der Synthese des Tyroxins, die *Ch. Harington*[39]) bereits gelang, aber bisher doch noch recht umständlich ist, was in einem ungemein hohen Verkaufspreis für dieses Produkt zum Ausdruck kommt.

39) Ch. R. Harington, Biochemical Journ. 20, 300 (1926).

Experimenteller Teil.

Anordnung:

Seite

A. Darstellung von Sulfamidsäure und ihren Homologen.

I. Sulfamidsäure.

a) aus p-Toluolsulfamid 35
b) aus Toluoldisulfamid-2, 4 36
c) aus Methylsulfamid 36

II. Methylsulfamidsäure.

a) p-Toluolsulfon-N-acetyl-amid 36
b) p-Toluolsulfon - N - acetyl - methylamid und Verhalten tertiärer p-Toluolsulfamide gegen Chlorsulfonsäure 37
c) p-Toluolsulfon-N-methylamid und Spaltung durch Chlorsulfonsäure 39

III. Äthylsulfamidsäure.

p-Toluolsulfon-N-äthylamid und Spaltung mit Chlorsulfonsäure . . 41

IV. Pikrylsulfamidsäure.

a) Pikramid aus p-Toluolsulfon-N-pikrylamid 42
b) Pikramid aus sulfamidsaurem Lithium und Pikrylchlorid 43

V. Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf p-Toluolsulfonhydrazin . . . 44

B. Kondensation von Salzen der Sulfamidsäure mit Aldehyden.

I. Salze der Sulfamidsäure und deren Alkohollöslichkeit 44

II. Kondensationsreaktionen mit:

a) Formaldehyd 46
b) Acetaldehyd 46
c) Benzaldehyd 47
d) Salicylaldehyd 48
e) Anisaldehyd 48
f) Zimtaldehyd 49
g) Vanillin 49
h) Piperonal 49
i) Glucose 50
k) Maltose 51

C. Darstellung von aliphatischen α-Aminocarbonsäuren.

I. Glykokoll.

a) p-Toluolsulfonglycin und sein Chlorid, sowie deren Verhalten gegen Chlorsulfonsäure 52

b) p-Toluolsulfonglycinester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure . . 55
1. Glycinmethylester-N-sulfonsäure 55
2. Di-Silbersalz der Glycin-N-sulfonsäure 56
3. Glykokoll 57
c) p-Toluolsulfonglycinamid und Spaltung mit Chlorsulfonsäure . . 58
d) p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester 59
II. Sarkosin.
a) p-Toluolsulfonsarkosin und Verhalten gegen Chlorsulfonsäure . . 59
b) p-Toluolsulfonsarkosinester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure . 60
1. Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure 62
2. Di-Silbersalz der Sarkosin-N-sulfonsäure 62
3. Sarkosin 63
c) p-Toluolsulfonsarkosinamid und Spaltung mit Chlorsulfonsäure . 64
III. d, l-Alanin.
a) p-Toluolsulfonalanin und Verhalten gegen Chlorsulfonsäure . . . 64
b) p-Toluolsulfonalaninester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure: d, l-Alanin 66

D. Darstellung von 2, 5-Diketopiperazin und Derivaten.
I. 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin aus p-Toluolsulfonglycinchlorid und tertiären Aminen 67
II. Spaltungen des 1,4-Di-p-Toluolsulfon-2,5-diketo-piperazins.
a) mit Alkali: p-Toluolsulfonglycin 69
b) mit Chlorsulfonsäure: 1-Mono-p-Toluolsulfon-2,5-diketopiperazin 69
und 2, 5-Diketopiperazin 71
III. Glycylglycin und Derivate.
a) aus 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin 72
b) aus p-Toluolsulfonglycylglycin 74
c) Glycylglycinmethylester-chlorhydrat und dessen Umwandlung in 2, 5-Diketopiperazin 75

E. Darstellung von aromatischen α-Aminocarbonsäuren.
I. d, l-Phenylalanin.
a) 3, 6-Benzyliden-2,5-diketopiperazin 76
b) d, l-Phenylalaninanhydrid 76
c) d, l-Phenylalanin 77
II. d, l-Methoxyphenylalanin.
a) 3, 6-p-Methoxy-benzyliden-2, 5-diketopiperazin 77
b) d, l-p-Methoxy-phenylalaninanhydrid 78
c) d, l-p-Methoxy-phenylalanin 79
III. d-, l-Tyrosin.
a) 3, 6-p-Acetoxy-benzyliden-2, 5-diketopiperazin 79
b) d, l-p-Acetoxy-phenylalaninanhydrid 80
c) d, l-Tyrosin 80

A. Darstellung von Sulfamidsäure und ihren Homologen.

I. Sulfamidsäure (Formel *1*).

a) aus p-Toluolsulfamid (Formel *2*): 171 g p-Toluolsulfamid (1 Mol), Schmp. 137—138°, wurden allmählich unter Rühren in 170—200 ccm technische Chlorsulfonsäure eingetragen. Das p-Toluolsulfamid löste sich zunächst darin auf, aber schon nach kurzer Zeit fiel die Sulfamidsäure feinkristallinisch aus. Durch die Reaktionswärme stieg die Temperatur auf 30—35° an. Unter gelegentlicher Kühlung wurde die Spaltung bei dieser Temperatur durchgeführt und dann noch so lange gerührt, bis das Reaktionsgemisch Zimmertemperatur angenommen hatte.

Der Kristallbrei, bestehend aus der gesamten Sulfamidsäure und einem Teil des p-Toluolsulfochlorids, wurde auf einer nicht zu weitporigen Glasfilternutsche abgesaugt. Das p-Toluolsulfochlorid konnte mit Lösungsmitteln wie Chloroform, worin es leicht löslich ist, aber auch mit Tetrachlorkohlenstoff oder Benzin entfernt werden. Die Sulfamidsäure wurde mit Alkohol gewaschen, Ausbeute: 92 g = 95% der Theorie.

Zwecks weiterer Reinigung kann die Sulfamidsäure aus Wasser, besser aus 20%iger Schwefelsäure umkristallisiert werden.

0,2394 g brauchten 24,8 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $NH_2—SO_3H$ Mol 97. Gef. Mol 96,5.

Das in der Chlorsulfonsäure gelöst gebliebene p-Toluolsulfochlorid schied sich beim vorsichtigen Eintragen dieser Lösung in Eis in fester Form aus; es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung des ausgewaschenen p-Toluolsulfochlorids wurde mehrfach mit Wasser ausgeschüttelt, um die Mineralsäure zu entfernen, mit Calciumchlorid getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit dem aus der Chlorsulfonsäurelösung gewonnenen p-Toluolsulfochlorid vereinigt, Ausbeute 187 g = 98% der Theorie; Schmp. 67°, aus Petroläther umkristallisiert Schmp. 69°.

Das p-Toluolsulfochlorid ließ sich in bekannter Weise durch Behandeln mit wäßrigem Ammoniak fast quantitativ in das p-Toluolsulfamid, Schmp. 137—138°, zurückverwandeln.

Wurde die oben angegebene Temperatur von 35° bei der Spaltung des p-Toluolsulfamids wesentlich überschritten oder das p-Toluolsulfamid sehr schnell in die Chlorsulfonsäure eingetragen, so konnten aus der ammoniakalischen Mutterlauge vom regenerierten p-Toluolsulfamid wechselnde Mengen Toluol-disulfamid-2, 4, Schmp. 185—186°, isoliert werden.

b) aus Toluol-disulfamid-2, 4 (Formel *3*): 2,5 g Toluol-disulfamid-2, 4 (10 MM), Schmp. 185—186°, wurden unter Rühren schnell in 5 g technische Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei die Temperatur auf 50° anstieg. Da die Spaltung träge verlief, wurde zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufes 30 Min. auf 60—70° erwärmt. Das Toluol-disulfochlorid-2, 4 blieb beim Abkühlen in dem Reaktionsgemisch gelöst. Die Sulfamidsäure wurde auf der Glasfilternutsche abgesaugt, zunächst mit Chloroform, dann mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,9 g = 98% der Theorie, sie war nahezu SO_4-Ionen frei.

0,1078 g brauchten 11,2 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. NH_2—SO_3H Mol 97. Gef. Mol 96,2.

Die Chlorsulfonsäurelösung wurde auf Eis gegossen, das sich zunächst ölig abscheidende, aber beim Verreiben bald fest werdende Toluol-disulfochlorid-2, 4 abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 2,6 g = 90% der Theorie; Schmp. 53—55°.

c) aus Methylsulfamid (Formel *4*): 0,5 g Methylsulfamid (rd. 5 MM), Schmp. 87—88°, wurden in 1 ccm Chlorsulfonsäure gelöst und 2½ Std. auf 60—68° erwärmt, wobei sich allmählich die Sulfamidsäure kristallinisch absetzte; sie wurde abgesaugt und mit trockenem Chloroform gewaschen, Ausbeute: 0,5 g = 98% der Theorie; Schmp. 203° unter Zersetzung.

Das Filtrat wurde mit Chloroform verdünnt und mit Eiswasser ausgeschüttelt. Hierbei erfolgte bereits starke hydrolytische Zersetzung des Methylsulfochlorids; dennoch konnten aus der getrockneten Chloroformlösung mit Ammoniakgas und Extrahieren des gebildeten Niederschlages mit Benzol-Alkohol [40]) 0,25 g = 50% der Theorie Methylsulfamid, Schmp. 87°, wiedergewonnen werden.

II. Methylsulfamidsäure (Formel *8*).

a) p-Toluolsulfon-N-acetyl-amid (Formel *5*): 3,42 g p-Toluolsulfamid (20 MM), Schmp. 137—138°, wurden mit der berechneten Menge 4 n-Kalilauge im Vakuum bei 100° zur Trockene einge-

40) Mc. Gowan, J. f. pr. Ch. 30, 281.

dampft und der Rückstand, 4,18 g p-Toluolsulfamid-kalium (20 MM), mit 8,4 ccm Essigsäureanhydrid übergossen, wobei starke Erwärmung eintrat und ein großer Teil des Kaliumsalzes in Lösung ging. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde 5 bis 10 Min. unter Rückflußkühlung gekocht, wodurch eine klare Lösung erzielt wurde, und das überschüssige Essigsäureanhydrid im guten Vakuum abdestilliert. Das Reaktionsprodukt, eine glasige Masse, die beim Erkalten kristallisierte, wurde in 2 n-Soda gelöst, eine geringe Trübung von p-Toluolsulfamid abfiltriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert. Das p-Toluolsulfon-N-acetylamid schied sich kristallinisch ab; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 4 g = 93,9% der Theorie; Schmp. 140—141°.

Das p-Toluolsulfon-N-acetyl-amid verhält sich wie eine einbasische Säure, die sich in Soda unter Aufschäumen löst und mit n/10 Lauge und Phenolphtalein glatt titrierbar ist:

0,2222 g brauchten 10,4 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_9H_{11}O_3NS$ Mol 213. Gef. Mol 213,6.

b) p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid und das Verhalten tertiärer p-Toluolsulfamide gegen Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid (Formel *6*).

1.) 2,13 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-amid (10 MM), Schmp. 140 bis 141°, wurden mit 4 n-Kalilauge neutralisiert und die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand, 2,51 g p-Toluolsulfon-N-acetylamid-kalium (10 MM), wurde mit 1,51 g Dimethylsulfat (10 MM + 20%) angeteigt und schwach erwärmt. Bei etwa 30° setzte die Reaktion ein, wobei die Temperatur bis auf 80° anstieg. Das dünnflüssige Reaktionsprodukt wurde durch Verreiben mit Wasser unter Eiskühlung fest; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, Ausbeute: 2,17 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid = 95,6% der Theorie; Schmp. 54—57°.

Zur Reinigung wurden 2 g des Rohproduktes in wenig Äthanol gelöst und ein Teil durch tropfenweisen Zusatz von Wasser wieder ausgefällt. Der ölige Niederschlag ging durch Reiben in den kristallinischen Zustand über und weitere Zugabe von Wasser bewirkte sofortige kristallinische Ausscheidung von 1,75 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid, Schmp. 58—59°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem nach dem zweiten Verfahren dargestellten Produkt zeigte keine Depression.

0,2734 g gaben 12,2 ccm n/10 NaOH entspr. CH_3COOH.
Ber. f. $C_8H_{10}O_2NS—COCH_3$; $COCH_3$: 18,94%. Gef. 19,18%.

2.) 18,5 g p-Toluolsulfon-N-methylamid (100 MM), Schmp. 80 bis 81°, wurden mit 40 g Acetylchlorid 3 Std. unter Rückflußkühlung gekocht, das überschüssige Acetylchlorid abdestilliert, der kristallinische Rückstand mit 2 n-Sodalösung verrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 22,32 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid = 98,32% der Theorie; Schmp. 58 bis 59°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem nach dem ersten Verfahren dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

0,2861 g gaben 12,8 ccm n/10 NaOH entspr. CH_3COOH.
Ber. f. $C_8H_{10}O_2NS—COCH_3$; $COCH_3$: 18,94%. Gef. 19,24%.

Verhalten des p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamids und anderer tertiärer p-Toluolsulfamide gegen Chlorsulfonsäure.

1. p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid (Formel *6*).

2,27 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid (10 MM), Schmp. 58—59°, wurden in 2,27 g Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei die Temperatur auf 30° anstieg. Ein Teil des abgespaltenen p-Toluolsulfochlorids schied sich aus, ging aber wieder in Lösung, als auf 40—45° erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch blieb 30 Minuten bei dieser Temperatur stehen und wurde, nachdem es sich auf Zimmertemperatur abgekühlt hatte, in Eis eingetragen; das p-Toluolsulfochlorid wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, Ausbeute: 1,86 g = 97,6% der Theorie; Schmp. 68—69°.

2. p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester (Formel *25*).

2,85 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester (10 MM), Schmp. 90—91°, wurden in kleinen Portionen in 4,6 g Chlorsulfonsäure eingetragen, so daß die Temperatur nicht über 35° anstieg. Ein Teil des p-Toluolsulfochlorids kristallisierte aus. Das Reaktionsprodukt wurde in Eis eingetragen, das p-Toluolsulfochlorid abgesaugt und mit Wasser gewaschen, getrocknet, Ausbeute: 1,83 g = 96,1% der Theorie; Schmp. 68—69°.

3. Der p-Toluolsulfon-N-methyl-glycinmethylester (Formel *23*), dessen Verhalten gegen Chlorsulfonsäure weiter unten (S. 62) ausführlich beschrieben wird, ließ sich ebenfalls glatt bei 40° spalten. Die dabei gebildete p-Toluolsulfochloridmenge entsprach 99,12% der Theorie. Dagegen setzte

4. das p-Toluolsulfon-N-dimethylamid (Formel *11*)

der Chlorsulfonsäurespaltung großen Widerstand entgegen; denn nach 1½stündigem Erwärmen einer Lösung von 1,99 g p-Toluol-

sulfon-N-dimethylamid (10 MM), Schmp. 81—82° in 3 ccm Chlorsulfonsäure auf 50—54°, war es nahezu unverändert geblieben. Selbst als die Temperatur auf 70° gesteigert und das Erwärmen noch 10 Std. fortgesetzt wurde, konnten nur 0,7 g p-Toluolsulfochlorid = 36,7% der Theorie, Schmp. 68—69°, nachgewiesen werden.

c) p-Toluolsulfon-N-methylamid und Spaltung durch Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfon-N-methylamid (Formel 7).

1,13 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-methylamid (5 MM), Schmp. 58—59°, wurden durch Aufkochen mit 4 ccm 2 n-Natronlauge bis zur völligen Lösung des Öls verseift. Aus der eisgekühlten Lösung schied sich auf Zusatz von konz. Salzsäure das p-Toluolsulfon-N-methylamid beim Reiben kristallinisch ab; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 0,86 g = 93% der Theorie. Schmp. 80—81°. Ein Mischschmelzpunkt mit reinem p-Toluolsulfon-N-methylamid, Schmp. 80—81°, dargestellt aus p-Toluolsulfochlorid und Methylamin nach *Remsen*[41]), zeigte keine Depression.

Spaltung des p-Toluolsulfon-N-methylamids mit Chlorsulfonsäure.

9,25 g p-Toluolsulfon-N-methylamid (50 MM), Schmp. 80 bis 81°, wurden in 10 ccm Chlorsulfonsäure eingetragen; die Temperatur stieg bis 50° an. Um die Spaltung zu vervollständigen, wurde noch 30 Min. auf 50—60° erwärmt. Die Methylsulfamidsäure konnte aus der Lösung sowohl mit Chloroform, als auch mit Tetrachlorkohlenstoff ausgefällt werden. Durch Zusatz von 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff schied sich die Methylsulfamidsäure ölig aus und wurde mit Tetrachlorkohlenstoff mehrfach gewaschen.

Blieb das ölige Produkt im verschlossenen Gefäß mehrere Tage im Eisschrank stehen, so erstarrte es allmählich kristallinisch, oft in derben, gut ausgebildeten Prismen. Schneller gelangte man aber zum Ziele, wenn das mit dem Fällungsmittel gewaschene Öl unter Eiskühlung tropfenweise mit Äther versetzt wurde. Der Kristallbrei, der sich gut absaugen ließ, wurde mit Äther gewaschen, Ausbeute: 5,05 g = 91% der Theorie, reine Säure. Aus den vereinigten Tetrachlorkohlenstofflösungen setzte sich nach mehrtägigem Stehen noch etwas Methylsulfamidsäure in öliger Form ab, die nach dem Abgießen der Lösung beim Verreiben mit Äther fest

41) Remsen und Palmer, Am. 8, 241 (1886).

wurde = 0,1 g. Die Gesamtausbeute betrug also 5,15 g Methylsulfamidsäure = 92,8% der Theorie.

0,0970 g brauchten 8,8 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $CH_4N—SO_3H$ Mol 111. Gef. Mol 110,2.

Der größte Teil der Methylsulfamidsäure ließ sich bereits im ersten Arbeitsgange in kristallinischer Form ausscheiden, wenn man 10 ccm Chlorsulfonsäure mit 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff verdünnte, in diese Lösung das p-Toluolsulfon-N-methylamid eintrug und 30 Min. auf 65—70° erwärmte. Hierbei erfolgte Abscheidung von Methylsulfamidsäurekristallen, deren Menge noch durch Abkühlung und Zusatz von 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff vermehrt werden konnte; die Kristalle wurden abgesaugt, mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen, Ausbeute: 3,76 g = 67,75% der Theorie. Der ölig durch das Glasfilter gegangene Anteil konnte nach dem Abgießen der Tetrachlorkohlenstofflösung, wie oben beschrieben, mit Äther in den kristallinischen Zustand übergeführt werden.

Um das abgespaltene p-Toluolsulfochlorid und den Tetrachlorkohlenstoff zurückzugewinnen, wurde die Tetrachlorkohlenstofflösung gut mit Wasser ausgeschüttelt und nach dem Trocknen mit Calciumchlorid der Tetrachlorkohlenstoff abdestilliert. Rückstand: 9,74 g (statt 9,5 g p-Toluolsulfochlorid). Wurde dieses Gemisch von p-Toluolsulfochlorid und Toluol-disulfochlorid-2, 4 in Petroläther gelöst, so schied sich beim Erkalten das p-Toluolsulfochlorid kristallinisch ab, Schmp. 68—69°, während das Disulfochlorid ölig blieb und beim Absaugen durch das Filter lief. Dieser ölige Anteil = 0,36 g wurde durch Übergießen mit wäßrigem Ammoniak in das Amid übergeführt und konnte als Toluol-disulfamid-2, 4, Schmp. 185—186°, identifiziert werden.

Zwecks weiterer Charakterisierung wurde die Methylsulfamidsäure in das Silbersalz übergeführt: 5,5 g Methylsulfamidsäure (50 MM) wurden in wenig Wasser gelöst, mit Silbercarbonat neutralisiert, filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft = 10,62 g kristallinisches methylsulfamidsaures Silber, Ausbeute: 97,4% der Theorie. Das Silbersalz ist in Wasser sehr leicht löslich.

0,2236 g brauchten 10,2 ccm n/10 NH_4CNS.

Ber. f. $CH_4N—SO_3Ag$ Mol 218. Gef. Mol 219,2.

III. Äthylsulfamidsäure (Formel *9*).

p-Toluolsulfon-N-äthylamid (Formel *10*).

38,1 g p-Toluolsulfochlorid (200 MM), Schmp. 68—69°, wurden in 220 ccm 2 n-Natronlauge aufgeschwemmt und langsam eine wäßrige 33%ige Äthylaminlösung (200 MM + 10%) zugefügt. Aus der, wenn nötig, filtrierten Lösung wurde das p-Toluolsulfon-N-äthylamid mit konz. Salzsäure ausgefällt; es schied sich zunächst ölig ab, erstarrte aber bald kristallinisch, wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, Ausbeute 33,05 g = 83% der Theorie. Der Schmelzpunkt dieses Produktes, 63—64°, stimmt mit den Angaben von *W. Marckwald*[42]) überein.

Aus wenig Essigester konnte das p-Toluolsulfon-N-äthylamid umkristallisiert werden, einfacher aber ließ es sich reinigen durch Lösen in Aceton und Fällen mit Wasser; es fiel zunächst ölig aus, erstarrte aber durch Verreiben unter Eiskühlung kristallinisch; Schmp. 66—67°.

Spaltung des p-Toluolsulfon-N-äthylamids mit Chlorsulfonsäure.

19,9 g p-Toluolsulfon-N-äthylamid (100 MM), Schmp. 66 bis 67°, wurden in 20 ccm Chlorsulfonsäure eingetragen und 30 Min. auf 50—60° erwärmt. Ein Teil der Äthylsulfamidsäure kristallisierte aus. Auf Zusatz von 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Eiskühlung schied sich die Säure größtenteils ölig ab und blieb auch beim Stehen im Eisschrank schmierig. Die Tetrachlorkohlenstofflösung wurde abgegossen, der halbfeste Rückstand mit Tetrachlorkohlenstoff gut verrieben und das mit Eis gekühlte Reaktionsprodukt mit Äther behandelt. Die sofort in den kristallinischen Zustand übergehende Äthylsulfamidsäure wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen, Ausbeute: 11,6 g = 92,8% der Theorie.

Aus den vereinigten Tetrachlorkohlenstofflösungen schied sich nach zweitägigem Stehen noch 0,4 g Äthylsulfamidsäure ölig aus, die beim Verreiben mit Äther fest wurde. Gesamtausbeute: 12 g reine Äthylsulfamidsäure = 96% der Theorie.

0,1524 g brauchten 12,1 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $C_2H_6N—SO_3H$ Mol 125. Gef. Mol 126.

Die Tetrachlorkohlenstofflösung wurde zwecks Wiedergewinnung des Tetrachlorkohlenstoffs und des p-Toluolsulfochlorids wie oben (S. 40) beschrieben, aufgearbeitet. Rückstand nach dem Ab-

42) W. Marckwald, B. 32, 561 (1899).

destillieren des Tetrachlorkohlenstoffs 19 g Toluolsulfochlorid; Schmp. 60—67°.

Das *Silbersalz der Äthylsulfamidsäure* ließ sich einfach darstellen durch Neutralisieren einer wäßrigen Lösung von 6,25 g Äthylsulfamidsäure (50 MM) mit frisch bereitetem Silbercarbonat. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt, und da das Silbersalz der Äthylsulfamidsäure in Wasser äußerst leicht löslich ist, konnte durch Filtrieren etwas Silbersulfat abgetrennt werden. Beim Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockene schieden sich 10,5 g kristallinisches äthylsulfamidsaures Silber ab, Ausbeute: 90,5% der Theorie.

0,2506 g brauchten 10,7 ccm n/10 NH_4CNS.
Ber. f. $C_2H_6N—SO_3Ag$ Mol 232. Gef. Mol 234,2.

IV. Pikrylsulfamidsäure (Formel *13*).

a) Pikramid (Formel 13a) aus p-Toluolsulfon-N-pikrylamid.

p-Toluolsulfon-N-pikrylamid (Formel *12*).

2,47 g Pikrylchlorid (10 MM), Schmp. 83°, und 4,18 g p-Toluolsulfamid-kalium (20 MM) wurden in 15 ccm trockenem Xylol 4 Std. zum Sieden erhitzt und das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit Wasser digeriert.

Aus der wäßrigen Lösung fielen auf Zusatz von Säure 0,88 g p-Toluolsulfon-N-pikrylamid aus; aus Alkohol umkristallisiert Schmp. 170—171°.

Das in Wasser ungelöst gebliebene Kristallpulver war ein Gemisch von dem in Wasser schwer löslichen Kaliumsalz des p-Toluolsulfon-N-pikrylamids und dem im Überschuß angewendeten p-Toluolsulfamid. Letzteres konnte mit kaltem absolutem Alkohol abgetrennt werden: 1,65 g p-Toluolsulfamid = 96,5%; aus Wasser umkristallisiert Schmp. 136—137°. Der Rückstand wurde in warmem Wasser gelöst und durch Zusatz von Mineralsäure zu dieser Lösung 2,75 g p-Toluolsulfon-N-pikrylamid ausgefällt. Gesamtausbeute: 3,63 g = 95% der Theorie; aus Alkohol umkristallisiert, farblose Tafeln, Schmp. 171—172°, von überaus bitterem Geschmack.

0,1610 g brauchten, in Alkohol gelöst, bei scharfem Umschlag gegen Phenolphtalein 4,26 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $C_{13}H_{10}O_8N_4S$ Mol 382. Gef. Mol 377,9.

Verhalten des p-Toluolsulfon-N-pikrylamids gegen Chlorsulfonsäure.

1,9 g p-Toluolsulfon-N-pikrylamid (5 MM), Schmp. 171 bis 172°, wurden allmählich in 2 ccm Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei sich mit schwacher Wärmetönung eine dunkel gefärbte Lösung bildete, die 1 Std. auf 70—80° erwärmt und nach dem Erkalten mit Chloroform versetzt wurde. Die Ausfällung wurde mehrfach mit trockenem Chloroform durchgeschüttelt und nach dem Dekantieren mit Äther verrieben.

Diese halbfeste Masse, wahrscheinlich die primär gebildete Pikrylsulfamidsäure, ging beim Behandeln mit Alkohol in Pikramid über: 0,7 g. Aus Alkohol umkristallisiert goldgelbe Prismen; Schmp. 194°. Die vereinigten Chloroform- und Ätherlösungen wurden durch Ausschütteln mit Eiswasser entsäuert. Hierbei schieden sich aus der wäßrigen Lösung 0,3 g Pikramid, Schmp. 193—194°, ab, und beim Behandeln des Eindampfrückstandes der Chloroform-Ätherlösung mit Petroläther blieben noch 0,1 g Pikramid, Schmp. 193—194°, ungelöst zurück. Insgesamt konnten also 1,1 g Pikramid = 96,5% der Theorie isoliert werden.

0,0288 g in Eisessig brauchten eine 0,1245 g Fe entsprechende $TiCl_3$-Menge.

Ber. f. $C_6H_4O_6N_4$ Mol 228. Gef. Mol 231,3.

Die Aufarbeitung der Petrolätherlösung ergab 0,85 g p-Toluolsulfochlorid = 89,5% der Theorie; Schmp. 65°.

b) Pikramid aus sulfamidsaurem Lithium und Pikrylchlorid.

1,2 g Pikrylchlorid (5 MM), Schmp. 83°, wurden in 10 ccm Methylalkohol gelöst, 0,5 g sulfamidsaures Lithium (5 MM) zugefügt und die Lösung unter Rückflußkühlung gekocht. Die hierbei zweifellos primär gebildete Pikrylsulfamidsäure ging, wie oben beschrieben, durch Alkoholyse in Pikramid und Methylschwefelsäure über. Das Pikramid schied sich zum Teil aus der siedenden Lösung ab, die Hauptmenge kristallisierte aber beim Kühlen mit Eis aus, insgesamt 0,5 g (ca. 2,5 MM), Schmp. 189—191°, das, mit dem oben gewonnenen Pikramid gemischt, keine Depression zeigte.

Die Mutterlauge wurde mit Wasser versetzt, der sich abscheidende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,53 g nicht in Reaktion getretenes Pikrylchlorid (ca. 2,5 MM); Schmp. 80—83°. Das wäßrige Filtrat war nahezu frei von SO_4-Ionen.

V. Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf p-Toluolsulfonhydrazin.

3,72 g p-Toluolsulfonhydrazin (20 MM), Schmp. 112°, wurden in 7,4 g Chlorsulfonsäure, die mit 7,4 g Chloroform verdünnt worden war, unter Eiskühlung in kleinen Portionen eingetragen. Das p-Toluolsulfonhydrazin reagierte lebhaft unter Zischen mit der Chlorsulfonsäurelösung. Am Boden des Reaktionsgefäßes setzte sich eine schmierige Masse ab, die beim ½stündigen Erwärmen auf 40° allmählich fest wurde. Als das Reaktionsgemisch Zimmertemperatur angenommen hatte, wurde dekantiert, mehrfach mit trockenem Chloroform und schließlich mit Äther verrieben.

Das Reaktionsprodukt war in Alkohol unlöslich, frei von organischer Substanz, die wäßrige Lösung Cl-Ionen-frei, aber stark SO_4-Ionen-haltig. In der von Schwefelsäure befreiten Lösung konnte die erwartete Hydrazinsulfonsäure nicht nachgewiesen werden. Aus 15 ccm Wasser umkristallisiert, schieden sich 1,55 g Hydrazinsulfat aus, und auf Zusatz von Alkohol zur Mutterlauge 0,25 g Hydrazinsulfat, Ausbeute insgesamt also 1,8 g = 70% der Theorie.

Das Hydrazinsulfat ließ sich mit n/10-Lauge und Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung scharf zweibasisch titrieren:

0,1539 g brauchten 23,75 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $NH_2—NH_2 \cdot H_2SO_4$ Mol 130. Gef. Mol 129,7.

Die vereinigten Chloroform- und Ätherlösungen wurden mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Rückstand: 3,8 g p-Toluolsulfochlorid = 100% der Theorie; Schmp. 68—69°.

B. Kondensation von Salzen der Sulfamidsäure mit Aldehyden.

I. Salze der Sulfamidsäure und deren Alkohollöslichkeit.

Trimethylammoniumsalz: 48,5 g Sulfamidsäure (½ Mol), Rohprodukt, wurden in wenig Wasser aufgeschwemmt, mit einer wäßrigen Lösung von Trimethylamin neutralisiert, die Lösung im Vakuum eingeengt und die ausgeschiedene Kristallmasse abgesaugt, mit abs. Äthanol gewaschen, Ausbeute 49,89 g sulfamidsaures Tri-

methylamin; Schmp. 150—151°. Aus der Mutterlauge fielen auf Zusatz von Äthanol 20,43 g des Salzes aus; Schmp. 150—151°. Die Gesamtausbeute betrug also 70,32 g = 90,15% der Theorie.

Das Salz ist kristallwasserfrei, aus abs. Äthanol läßt es sich gut umkristallisieren und scheidet sich daraus in schönen Prismen ab, die bei 152—153° unter Zersetzung schmelzen.

0,1673 g gaben 10,9 ccm n/10 HCl entspr. $N(CH_3)_3$.
Ber. f. $NH_2—SO_3H \cdot N(CH_3)_3$ Mol 156. Gef. Mol 153,5.

Lithiumsalz: 9,7 g Sulfamidsäure (100 MM) wurden in wenig Wasser gelöst, mit Lithiumcarbonat neutralisiert, filtriert und im Vakuum zur Trockene gebracht. Das Lithiumsalz kristallisierte aus und ging beim Kochen mit wasserfreiem Methanol 1:10 unter Rückflußkühlung bis auf eine geringe Verunreinigung von Lithiumsulfat in Lösung. Durch Abdestillieren des Alkohols konnte das sulfamidsaure Lithium, praktisch SO_4-Ionen-frei, in nahezu theoretischer Ausbeute isoliert werden. Das Salz ist etwas hygroskopisch, kristallwasserfrei, was den Angaben von *Berglund* [43]) entspricht. In wäßrigem Alkohol ist es sehr leicht löslich und läßt sich aus alkoholischer Lösung mit Äther kristallinisch ausfällen.

Magnesiumsalz: 9,7 g Sulfamidsäure (100 MM), Rohprodukt, wurden in Wasser gelöst und falls Ammoniumbisulfat anwesend war, wurde mit überschüssigem Magnesiumoxyd gekocht und dann mit Baryt das Magnesiumhydroxyd und das Bariumsulfat niedergeschlagen. Bei Abwesenheit von Ammoniumsulfat wurde mit Magnesiumoxyd genau neutralisiert, filtriert und die Lösung im Vakuum bei einer Badtemperatur von 50° zur Trockene gebracht. Das amorph ausgeschiedene Magnesiumsalz war hygroskopisch und löste sich sehr leicht in Methanol. Wurde die Badtemperatur auf 100° gesteigert und die Vakuumdestillation 1 Std. fortgesetzt, so hinterblieb ein luftbeständiges in Methanol schwer lösliches Salz, das 8,95% Wasser enthielt. Mit wenig Wasser angeteigt, löste es sich wieder leicht in Methanol. Die klar filtrierte alkoholische Lösung wurde bei niedriger Temperatur im Vakuum eingedampft. Der pulvrige Rückstand backte zunächst in Berührung mit der Luftfeuchtigkeit zusammen, wurde aber bald wieder fest, ließ sich gut pulvern und war in Methanol leicht löslich. Wurde das Ammoniumbisulfat der rohen Sulfamidsäure nicht, wie oben beschrieben, entfernt, sondern nur die SO_4-Ionen vor dem Neutralisieren mit Magnesiumoxyd durch Baryt gefällt, so war das Magnesiumsalz

43) Berglund, Bull. soc. chim. 29, 422 (1878).

mit etwas sulfamidsaurem Ammonium verunreinigt, was aber infolge der Alkohollöslichkeit dieses Ammoniumsalzes für die nachstehend beschriebenen Kondensationsreaktionen mit Aldehyden ohne Bedeutung war.

Nach 24stündigem Stehen im offenen Gefäß wurden 0,2630 g Mg-Salz bei 120—130° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet:

Gewichtsverlust: 0,0518 g H_2O = 19,69% H_2O
Ber. f. $(NH_2—SO_3)_2Mg + 3\ H_2O$ = 20,00% H_2O.

Abgesehen vom *basischen Berylliumsalz der Sulfamidsäure,* das sich sehr leicht in Methanol löst, aber für die Kondensationen mit Aldehyden ungeeignet war, und dem in Methanol etwas, wenn auch schwer löslichen *Ammoniumsalz,* sind die anderen bisher untersuchten anorganischen Salze der Sulfamidsäure als nahezu alkoholunlöslich zu bezeichnen. Das gilt für das *Natrium-, Kalium-, Silber-, Calcium-, Barium-* und *Bleisalz.*

II. Kondensationsreaktionen mit

a) Formaldehyd.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 4 ccm Methanol aufgeschwemmt und tropfenweise 1 ccm 32-volumprozentige Formollösung, entsprechend 0,32 g (10 MM + 6,6%), zugefügt. Die Lösung blieb bei Zimmertemperatur so lange stehen, bis auf Zusatz einer methylalkoholischen Silbernitratlösung zu einer entnommenen Probe kein Niederschlag von sulfamidsaurem Silber ausfiel.

Das Kondensationsprodukt schied sich auf Zusatz einer Lösung von Kaliumacetat in Methanol als Kaliumsalz in kleinen, schlecht ausgebildeten Kristallen aus; es wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,23 g = 83,7% der Theorie.

0,1600 g gaben 0,0952 g K_2SO_4.
0,2886 g mit Salzsäure hydrolysiert gaben 0,4519 g $BaSO_4$.
Ber. f. $CH_2=N—SO_3K$ K: 26,53%; S: 21,77%
Gef.: K: 26,62%; S: 21,50%.

b) Acetaldehyd.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 5 ccm wasserfreiem Methanol aufgeschwemmt und 0,53 g frisch destillierter Acetaldehyd (10 MM + 20%) zugegeben. Der Aldehyd reagierte unter Wärmeentwicklung mit dem Salz, das sich allmählich löste. Die klare, farblose

Lösung blieb 3 Std. bei Zimmertemperatur und 24 Std. im Eisschrank stehen und war dann schwach gelb gefärbt. 1,5 g wasserfreies Kaliumacetat in 10 ccm abs. Methanol gelöst, wurden tropfenweise zugesetzt, das kristallinisch ausgefällte Kaliumsalz der Äthylidensulfamidsäure abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,53 g = 95% der Theorie.

0,1803 g gaben 0,0962 g K_2SO_4.
Ber. f. $CH_3CH=N—SO_3K$ K:24,22%. Gef.: 23,91%.

c) Benzaldehyd.

1.) 1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10MM), Schmp. 150—151°, wurden in 10 ccm abs. Methanol gelöst und mit 1,17 g Benzaldehyd (10 MM + 10%) durch einstündiges Kochen unter Rückflußkühlung in Reaktion gebracht. Die Lösung wurde, als sie Zimmertemperatur angenommen hatte, mit einer methylalkoholischen Kaliumacetatlösung versetzt. Das Kaliumsalz der Benzylidensulfamidsäure schied sich in feinkristallinischen, seidenglänzenden Nädelchen ab; es wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,85 g.

0,2054 g gaben 0,0846 g K_2SO_4.
Ber. f. $C_6H_5CH=N—SO_3K$ K: 17,49%. Gef. 18,45%.

Auf Grund der Analyse war also das Salz mit 8,5% sulfamidsaurem Kalium verunreinigt; daher wurde versucht, das Salz aus wenig Wasser umzukristallisieren, was auch bei vorsichtiger Arbeitsweise gelang. Beim Erwärmen der wäßrigen Lösung spaltete sich nämlich das benzylidensulfamidsaure Kalium leicht in die Komponenten, Benzaldehyd und sulfamidsaures Kalium, besonders leicht aber, wie alle Kondensationsprodukte dieser Art, durch Spuren von Säuren, bereits in der Kälte; gegen Alkali sind sie etwas beständiger.

0,2011 g (umkristallisiert) gaben 0,0790 g K_2SO_4.
Ber. f. $C_6H_5CH=N—SO_3K$ K: 17,49%. Gef. 17,60%.

2.) 1,03 g fein gepulvertes Lithiumsalz der Sulfamidsäure (10 MM) wurden in 5 ccm abs. Methanol suspendiert, 1.32 g Benzaldehyd (10 MM + 25%) hinzugefügt und zum Sieden erhitzt, wobei sich das Salz bald löste. Nach vierstündigem Kochen wurde, als sich die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt hatte, das Kaliumsalz der Benzylidensulfamidsäure mit methylalkoholischer Kaliumacetatlösung ausgefällt, Ausbeute 1,7 g.

0,2016 g gaben 0,0826 g K_2SO_4.
Ber. f. $C_6H_5CH=N—SO_3K$ K: 17,49%; gef. 18,36%,

was einem Gehalt von 8% sulfamidsaurem Kalium entspricht.

d) Salicylaldehyd.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 10 ccm Methanol gelöst, 1,46 g Salicylaldehyd (10 MM + 20%) hinzugefügt und 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Das Kondensationsprodukt ließ sich mit Äther ausfällen, schied sich zunächst ölig ab, wurde aber beim Verreiben fest und war in Aceton leicht löslich.

Die Ausfällung als Natriumsalz mittels einer Lösung von Natriumacetat in Methanol gelang nicht, aber auch das Kaliumsalz war nicht unerheblich löslich, denn auf Zusatz einer methylalkoholischen Kaliumacetatlösung schieden sich nur 1,35 g Kaliumsalz der Salicylidensulfamidsäure ab, was 56,48% der Theorie entspricht.

0,2314 g gaben 0,0846 g K_2SO_4.
Ber. f. $C_6H_4(OH)CH=N—SO_3K$ K: 16,32%. Gef. 16,38%.

e) Anisaldehyd.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 10 ccm Methanol gelöst, 1,5 g frisch destillierter Anisaldehyd (10 MM + 10%) hinzugefügt und unter Rückflußkühlung 1 Std. gekocht. Überließ man dann das Reaktionsprodukt sich selbst bei Zimmertemperatur, so schied sich ein Teil des Kondensationsproduktes meist nach 1—2 Tagen in derben, gut ausgebildeten Rhomboedern ab. Durch Kühlen mit Eis konnte die Kristallabscheidung noch vermehrt werden. Diese wurde abgesaugt, mit wenig Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,06 g Trimethylammoniumsalz der Anisylidensulfamidsäure = 38,6% der Theorie; Schmp. 171—172°. Durch Zusatz von Äther zur Mutterlauge schieden sich 0,85 g Ausgangsmaterial (54,5%) aus, das aus Äthanol umkristallisiert bei 149—150° schmolz.

0,2161 g des Kondensationsproduktes wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm 5,5 n-Essigsäure angesäuert. Nach etwa 1 Min. trübte sich die Lösung infolge Abscheidung des Anisaldehydes, der mit 0,2 g frisch destilliertem Phenylhydrazin in das Phenylhydrazon übergeführt wurde, das nach ½stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade und vierstündigem Stehen im Eisschrank im Goochtiegel abgesaugt, mit verdünnter Essigsäure gewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurde.

0,1764 g Anisaldehyd-Phenylhydrazon.
Ber. f. $C_{11}H_{18}O_4N_2S$ Anisaldehyd: 49,63%. Gef. 49,10%.

f) Zimtaldehyd.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 10 ccm Methanol gelöst und 1,6 g Zimtaldehyd (10 MM + 20%) hinzugefügt. Die Lösung blieb 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen, dann wurde mit methylalkoholischem Natriumacetat das Natriumsalz der Cinnamylidensulfamidsäure kristallinisch ausgefällt, abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 1,5 g = 64,3% der Theorie..

0,2373 g gaben 0,0706 g Na_2SO_4.

Ber. f. $C_6H_5—CH=CH—CH=N—SO_3Na$ Na: 9,87%. Gef. 9,63%.

g) Vanillin.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, wurden in 10 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz von 1,67 g Vanillin (10 MM + 10%) 1 Std. am Rückflußkühler gekocht. Äther fällte das Kondensationsprodukt ölig aus, das beim Verreiben mit Aceton pulvrig wurde und unscharf zwischen 135 und 140° schmolz; in Wasser war es leicht löslich. Alkoholische Kaliumacetatlösung bewirkte Ausscheidung des Kaliumsalzes vom Kondensationsprodukt aus dessen Methanollösung, das abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen wurde, Ausbeute: 2,2 g = 81,8% der Theorie.

0,2212 g gaben 0,0725 g K_2SO_4.

Ber. f. C_6H_3 { $CH=N—SO_3K$ (1), OCH_3 (3), OH (4) } K: 14,5%. Gef. 14,69%.

h) Piperonal.

3,12 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (20 MM), Schmp. 150—151°, und 3,6 g Piperonal (20 MM + 20%) in 30 ccm Methanol gelöst, wurden ½ Std. auf 30—35° erwärmt und 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen.

Methylalkoholische Silbernitratlösung fällte aus 10 ccm der Lösung 2 g kristallinisches Silbersalz aus, das aber noch mit 10% sulfamidsaurem Silber verunreinigt war, wie die Analyse ergab:

0,1950 g brauchten 6,05 ccm n/10 NH_4CNS.

Ber. f. $C_8H_6O_5NSAg$ Ag: 32,14%. Gef. 33,56%.

Aus den restlichen 20 ccm der alkoholischen Lösung schieden sich beim Kühlen mit Eis 0,86 g kristallinisches Trimethyl-

ammoniumsalz des Kondensationsproduktes ab und auf Zusatz von Äther zur Mutterlauge 2,2 g des Salzes, insgesamt 3,06 g = 60% der Theorie. Aus Äthanol umkristallisiert schmolz es unscharf bei 130°. 0,57 g des umkristallisierten Salzes (2 MM) wurden in wenig Methanol gelöst und mittels einer methylalkoholischen Kaliumacetatlösung das Kaliumsalz ausgefällt, Ausbeute: 0,47 g = 88,7% der Theorie. Das Kaliumsalz ist in neutraler wäßriger Lösung ziemlich beständig, läßt sich gut aus Wasser umkristallisieren und scheidet sich daraus in sechsseitigen Tafeln ab.

0,1312 g gaben 0,0426 g K_2SO_4.

Ber. f. C_6H_3 { $CH=N—SO_3K$ (1), O (3), $O>CH_2$ (4) } K: 14,61%. Gef. 14,56%.

Im Gegensatz zum Kaliumsalz war das Trimethylammoniumsalz in wäßriger Lösung sehr unbeständig, bereits ohne Zusatz von Säuren oder Alkalien trübte sich die Lösung bei Zimmertemperatur bald unter Abscheidung von Piperonal. 2 g des Trimethylammoniumsalzes in Wasser gelöst ergaben mit Äther ausgeschüttelt 0,9 g Piperonal, Schmp. 39—40°, und die wäßrige Lösung im Vakuum eingedampft 1,19 g sulfamidsaures Trimethylamin, aus Äthanol umkristallisiert Schmp. 149—150°.

i) Glucose.

1.) 1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, und 2 g Glucose (10 MM + 11%) wurden mit 20 ccm Methanol in Lösung gebracht und 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Beim Erkalten schied sich das Trimethylammoniumsalz des Kondensationsproduktes als voluminöser Kristallbrei ab, der abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen wurde, Ausbeute: 1,3 g, Schmp. 165—167°. Nach mehrmaligem vierstündigem Kochen fielen aus der Mutterlauge noch 0,56 g aus; Schmp. 165—167°. Wurde nun der Methylalkohol abdestilliert und das zurückbleibende ölige Produkt 1—2 Std. mit abs. Äthylalkohol gekocht, so erstarrte es allmählich kristallinisch und konnte abgesaugt werden; mit Alkohol und Äther gewaschen: 0,67 g, Schmp. 160°. Gesamtausbeute: 2,53 g = 80% der Theorie.

Das Kondensationsprodukt schmeckt nicht mehr süß, ist in Wasser leicht löslich und gibt mit Fehlingscher Lösung die Kupferoxydul-Reaktion. In Alkohol ist es äußerst schwer löslich, in siedendem Methanol 1:100 und schmilzt aus Methanol umkristallisiert bei 167—168°.

0,5 g wurden in 50 ccm siedendem Methanol gelöst, eine heiße methylalkoholische Kaliumacetatlösung zugefügt, das Kaliumsalz nach dem Erkalten abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 0,44 g = 96,5% der Theorie.

0,2498 g gaben 0,0718 g K_2SO_4.
Ber. f. $C_6H_{11}O_5NH—SO_3K$ K: 13,13%. Gef. 12,90%.

2.) 6,48 g Magnesiumsalz der Sulfamidsäure, das 6 Mol Wasser enthielt (20 MM), wurden in 20 ccm Methanol gelöst, eine Lösung von 7,2 g Glucose (40 MM) hinzugefügt und 3 Std. am Rückflußkühler gekocht. Mit einer Lösung von 3 g Calciumchlorid in 9 ccm Methanol nach dem Erkalten der Lösung versetzt, fiel das Calciumsalz des Kondensationsproduktes nicht aus, aber durch Zusatz von 30 ccm Äthanol konnte es ausgefällt werden; das hygroskopische Salz wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 9,4 g = 85,4% der Theorie.

0,2386 g brauchten 8,9 ccm n/10 $KMnO_4$.
Ber. f. $C_6H_{11}O_5NH—SO_3ca$ Ca: 7,19%. Gef. 7,46%.

k) Maltose.

1,56 g Trimethylammoniumsalz der Sulfamidsäure (10 MM), Schmp. 150—151°, und 3,67 g Maltose (10 MM+2%) wurden in 10 ccm Methanol gelöst und 4 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Das Kondensationsprodukt schied sich im Gegensatz zu dem der Glucose nicht ab, auch nicht beim Kühlen mit Eis und mehrtägigem Stehen im Eisschrank. Wurde der Methylalkohol abdestilliert und durch abs. Äthylalkohol ersetzt, so löste sich der Eindampfrückstand nicht darin und kristallisierte auch nicht, als 8 Std. am Rückflußkühler gekocht wurde.

Die mit methylalkoholischer Kalium- bzw. Natriumacetat-, Calciumchlorid- oder Silbernitratlösungen ausgefällten hyroskopischen K-, Na-, Ca- und Ag-Salze ließen sich nur unter Luftabschluß absaugen.

0,1436 g Silbersalz brauchten 2,7 ccm n/10 NH_4CNS.
Ber. f. $C_{12}H_{21}O_{10}NH—SO_3Ag$ Ag: 20,45%. Gef. 20,30%.

C. Darstellung von aliphatischen α-Aminocarbonsäuren.

I. Glykokoll.

a) p-Toluolsulfonglycin und sein Chlorid, sowie deren Verhalten gegen Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonglycin (Formel *14*).

222 g p-Toluolsulfamid (1 Mol + 30%), Schmp. 136—137°, und 96,4 g 98%ige Monochloressigsäure (1 Mol) wurden in 2 Mol 3 n-Natronlauge gelöst und im Ölbad einige Stunden unter Rückflußkühlung gekocht, bis die Lösung nahezu neutral reagierte, was durch Titration des Alkalis von entnommenen Proben einfach zu verfolgen war. Beim Erkalten kristallisierte der größte Teil des überschüssig angewendeten p-Toluolsulfamids aus, der Rest konnte durch Einleiten von Kohlensäure oder durch Neutralisieren mit Salzsäure niedergeschlagen werden. Insgesamt wurden 68 g rohes p-Toluolsulfamid abgetrennt, Schmp. 136—137° nach dem Umkristallisieren aus Wasser. Durch Zusatz von konz. Salzsäure zum Filtrat fiel das p-Toluolsulfonglycin kristallinisch aus; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 198 g, Ausbeute: 96,2% der Theorie. Aus Wasser 1:4 umkristallisiert, schmilzt das p-Toluolsulfonglycin bei 147—148°.

0,2898 g brauchten 12,65 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_9H_{11}O_4NS$ Mol 229. Gef. Mol 228,3.

Als Nebenprodukt konnte bei einem der vielen Versuche zur Darstellung des p-Toluolsulfonglycins die *p-Toluolsulfonimidodiessigsäure* (Formel *15*) nachgewiesen werden, die sich aus der salzsauren Mutterlauge vom p-Toluolsulfonglycin nach mehrtägigem Stehen im offenen Gefäß kristallinisch ausschied. Schmp. 185°; 3 g aus Wasser 1:4 umkristallisiert: 2,89 g, Schmp. 187—188°, was mit den Angaben von *Hartmann* [44]) übereinstimmt, der diese Säure in geringer Menge abtrennen konnte, als er äquimolekulare Mengen p-Toluolsulfamid und Chloressigsäureäthylester mit 2 Mol Natron in 90%iger alkoholischer Lösung kochte.

0,3052 g brauchten 21,3 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_{11}H_{13}O_6NS$ Mol 287. Gef. Mol 286,6.

44) Hartmann, Dissertation, Dresden, Techn. Hochschule.

p-Toluolsulfonglycinchlorid (Formel *40*).

1.) 22,9 g p-Toluolsulfonglycin (100 MM), Schmp. 147—148°, wurden fein gepulvert und mit 70 g über Bienenwachs destilliertem Thionylchlorid versetzt. Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit wurde am Rückflußkühler auf 45—50° erwärmt, bis Lösung eingetreten war, dann die Temperatur bis zum Siedepunkt gesteigert und bis zur Beendigung der SO_2- und HCl-Abspaltung bei dieser Temperatur belassen. Wurde nun das Thionylchlorid im Vakuum von etwa 50 mm und bei einer Badtemperatur von 60° abdestilliert, so schied sich das p-Toluolsulfonglycinchlorid feinkristallinisch ab. Um die hartnäckig festgehaltenen Thionylchloridreste zu entfernen, wurde der Rückstand in trockenem Benzol gelöst und die Destillation im Vakuum wiederholt. Die Ausbeute entsprach 98—99% der Theorie. Das Säurechlorid läßt sich aus Benzol 1:2 umkristallisieren; Schmp. 85—86°. Auch Tetrachlorkohlenstoff eignet sich als Kristallisationsmittel; in Petroläther ist es sehr schwer, in Ligroin etwas leichter löslich.

0,1074 g mit Natronlauge verseift, brauchten 8,9 ccm n/10 NaOH und 4,5 ccm n/10 $AgNO_3$.

Ber. f. $C_9H_{10}O_3NSCl$ NaOH: 32,32%. Cl: 14,34%.
Gef: NaOH: 33,15%. Cl: 14,87%.

2.) 22,9 g p-Toluolsulfonglycin (100 MM), Schmp. 147—148°, wurden mit 21,5 g Phosphorpentachlorid (100 MM+3,5%) in 80 ccm trockenem Benzol suspendiert, durch allmähliches Erwärmen im Wasserbad bis auf etwa 60° in Reaktion gebracht und so lange bei dieser Temperatur belassen, bis völlige Lösung eingetreten und die Salzsäureabspaltung beendet war. Aus der, wenn erforderlich, filtrierten Lösung wurde das p-Toluolsulfonglycinchlorid unter Eiskühlung mit trockenem Petroläther kristallinisch ausgefällt. Unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit wurde es abgesaugt und zwecks Entfernung des Phosphoroxychlorids gut mit Petroläther gewaschen, Ausbeute: 22,8 g p-Toluolsulfonglycinchlorid = 92,1% der Theorie; Schmp. des Rohproduktes 85—86°.

0,5022 g mit Natronlauge verseift, brauchten 20,35 ccm n/10 $AgNO_3$.

Ber. f. $C_9H_{10}O_3NSCl$ Cl: 14,34%. Mol 247,5.
Gef.: Cl: 14,38%. Mol 246,7.

Verhalten des p-Toluolsulfonglycins gegen Chlorsulfonsäure.

4,6 g p-Toluolsulfonglycin (20 MM), Schmp. 147—148°, wurden tropfenweise mit 10 g Chlorsulfonsäure in Reaktion ge-

bracht, wobei lebhafte Kohlenoxydentwicklung zu beobachten war. Das Gas wurde über Wasser aufgefangen; die Analyse ergab 216 ccm (ca. 10 MM) Kohlenoxyd. Aus der Chlorsulfonsäurelösung schied sich gleichzeitig ein weißes Kristallpulver aus, das, auf der Glasfilternutsche abgesaugt, mit Chloroform, Alkohol und Äther gewaschen, als Sulfamidsäure identifiziert werden konnte, Ausbeute: 0,95 g (ca. 10 MM.).

0,1674 g brauchten 17,25 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $NH_2—SO_3H$ Mol 97. Gef. 97,04.

Auf Zusatz von Chloroform zum Filtrat fiel ein öliger Niederschlag aus, der abgetrennt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt wurde, aber keine Neigung hatte fest zu werden. In Eiswasser eingetragen, löste er sich leicht unter Zischen und starker Wärmetönung. Die stark Cl- und SO_4-Ionen-haltige Lösung roch intensiv nach Formaldehyd, der, als ein Teil des Wassers abdestilliert wurde, im Destillat mittels Fehlingscher Lösung und ammoniakalischem Silbernitrat sowie mit fuchsinschwefliger Säure nachgewiesen werden konnte. Eine andere Probe des öligen Reaktionsproduktes wurde in Äthanol gelöst und gekocht, wobei Glykokoll-äthylester-chlorhydrat gebildet wurde: Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 144°.

Die vereinigten Chloroformlösungen wurden durch Ausschütteln mit Wasser entsäuert, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert: 3,6 g p-Toluolsulfochlorid, Schmp. 68—69° (ca. 20 MM).

Verhalten des p-Toluolsulfonglycinchlorids gegen Chlorsulfonsäure.

Die Spaltung des p-Toluolsulfonglycinchlorids nahm einen analogen Verlauf: Bei der Einwirkung von 10 g Chlorsulfonsäure auf 4,95 g p-Toluolsulfonglycinchlorid (20 MM) entwickelten sich 237 ccm Kohlenoxyd (ca. 10 MM) unter Abscheidung von 0,88 g Sulfamidsäure (ca. 10 MM).

0,1201 g brauchten 12,4 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $NH_2—SO_3H$ Mol 97. Gef. Mol 96,8.

Tetrachlorkohlenstoff fällte aus der Chlorsulfonsäurelösung ein Öl, das nicht fest wurde, mit Wasser behandelt zischend unter Wärmeentwicklung und Verbreitung eines intensiven Formaldehydgeruches in Lösung ging, die stark Cl- und SO_4-Ionen-haltig war.

Aus dem Tetrachlorkohlenstoff konnten 3,56 g p-Toluolsulfochlorid (ca. 20 MM), Schmp. 68—69°, isoliert werden.

b) p-Toluolsulfonglycinester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonglycinmethylester (Formel *21*).

114,5 g p-Toluolsulfonglycin (500 MM), Schmp. 147—148°, wurden in 1 Liter 1%iger methylalkoholischer Salzsäure gelöst, 2 Std. am Rückflußkühler gekocht und der Alkohol soweit abdestilliert, daß die Esterlösung ca. 100 ccm betrug. Der Kolbeninhalt wurde in eine Porzellanschale gegossen, worin der Ester zu einem festen Kristallkuchen erstarrte, der zerstoßen und, nachdem er mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gut verrieben worden war, abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde, Ausbeute: 116,5 g p-Toluolsulfonglycinmethylester = 93% der Theorie; Schmp. 93—94°. Der Ester läßt sich aus Alkohol, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol umkristallisieren; Schmp. 93—94°.
0,2731 g mit Natronlauge verseift, brauchten 11,3 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_{10}H_{13}O_4NS$ Mol 243. Gef. Mol 241,7.

p-Toluolsulfonglycinäthylester.

2,29 g p-Toluolsulfonglycin (10 MM), Schmp. 147—148°, wurden in 23 ccm Äthylalkohol gelöst, 0,35 g Salzsäure eingeleitet, 1 Std. am Rückflußkühler gekocht und der Alkohol abdestilliert. Beim Behandeln des Rückstandes mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung unter Eiskühlung erstarrte der Ester, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde, Ausbeute: 2,4 g p-Toluolsulfonglycinäthylester = 93,4% der Theorie; Schmp. 59 bis 61°. Aus Schwefelkohlenstoff oder Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert: Schmp. 65—66°. In Chloroform und Äther ist er leicht löslich. Der Ester war mit dem von *G. Wallin*[45]) und *E. Fischer*[46]) auf einem anderen Wege dargestellten p-Toluolsulfonglycinäthylester identisch.

Spaltung des p-Toluolsulfonglycinmethylesters mit Chlorsulfonsäure.

1. Glycinmethylester-N-sulfonsäure (Formel *26*).

48,6 g p-Toluolsulfonglycinmethylester (20 MM), Schmp. 93 bis 94°, wurden fein gepulvert in eine Lösung von 48,6 g Chlorsulfonsäure in 24,3 g Tetrachlorkohlenstoff eingetragen, zunächst langsam, so daß eine Temperatur von 30° nicht wesentlich überschritten wurde, dann, als alles zu einem Brei erstarrt war, konnte

45) G. Wallin, Acta Universitatis Lundensis 28, 2. Abt. Abhandlung 88 III, 3. (1892).
46) E. Fischer und L. v. Meckel, B. 49, 1361.

der Rest sehr schnell zugefügt werden, da die Reaktion nur noch träge verlief. Die Masse wurde durch Verrühren gut homogenisiert, 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt und nach 2stündigem Erwärmen auf 30—35° aus dem noch warmen Reaktionsgemisch mit 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff die Glycinmethylester-N-sulfonsäure ausgefällt, während das abgespaltene p-Toluolsulfochlorid in Lösung ging. Die Kristallmasse wurde auf der Glasfilternutsche abgesaugt und gut mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen, dann mit Äther verrieben, abgesaugt und getrocknet, Ausbeute: 32,4 g Glycinmethylester-N-sulfonsäure = 95,85% der Theorie. In Methanol ist die Estersulfonsäure leicht löslich und wird durch Zusatz von Äther wieder ausgefällt; auch in Aceton löst sie sich leicht, kristallisiert aber aus der stark gekühlten Lösung aus.

0,1274 g brauchten 7,45 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_3H_7O_5NS$ Mol 169. Gef. Mol 171.

Durch Neutralisieren der wäßrigen Lösung der Säure mit Silbercarbonat läßt sich das *Silbersalz* der Glycinmethylester-N-sulfonsäure leicht darstellen. Beim Einengen des Filtrats im Vakuum scheidet sich das Salz kristallinisch aus und läßt sich durch Umkristallisieren aus Methanol reinigen.

0,1612 g brauchten 5,9 ccm n/10 NH_4CNS.
Ber. f. $C_3H_6O_5NSAg$ Mol 276. Gef. Mol 273,2.

Die Aufarbeitung der Tetrachlorkohlenstoff- und Ätherlösung zwecks Wiedergewinnung des p-Toluolsulfochlorids erfolgte in gewohnter Weise durch Entsäuern der Lösungen mit Wasser und Abdestillieren der getrockneten Lösungsmittel. Rückstand: 37,8 g p-Toluolsulfochlorid = 99,2% der Theorie; Schmp. 66—69°, aus Petroläther umkristallisiert 68—69°.

2. Di-Silbersalz der Glycin-N-sulfonsäure (Formel *32*).

2,43 g p-Toluolsulfonglycinmethylester (10 MM), Schmp. 93 bis 94°, wurden in 3,6 g Chlorsulfonsäure eingetragen, das erste Drittel des fein gepulverten Esters bei +10°, der Rest bei 30—35° und 45 Min. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Eis gegossen, das p-Toluolsulfochlorid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,85 g = 97,5% der Theorie; Schmp. 69°.

Aus dem Filtrat wurde die Schwefelsäure nahezu vollständig mit reinem Baryt entfernt, dekantiert und dann zur Entfernung der Salzsäure und von Resten der Schwefelsäure mit überschüssigem Bleicarbonat bei Zimmertemperatur neutralisiert. Die klar filtrierte

Lösung hinterließ beim Eindampfen im Vakuum bei 30—35° neben Bleichlorid das Bleisalz der Säure als schwach gelb gefärbte viskose Masse, die äußerst leicht in Wasser löslich war. Der Rückstand wurde mit sehr wenig Wasser versetzt, mit Eis gekühlt, das restliche Bleichlorid abfiltriert, die Lösung auf 20 ccm verdünnt, mit Schwefelwasserstoff von Blei befreit und das Filtrat im Vakuum bei einer Badtemperatur von 40° zur Trockene gebracht. Der klare, etwas gelb gefärbte sirupöse Rückstand in 60%igem Äthylalkohol gelöst, wurde mit einer alkoholischen Silbernitratlösung versetzt und das Di-Silbersalz der Glycin-N-sulfonsäure kristallinisch ausgefällt und aus Wasser 1:50 umkristallisiert.

0,1836 g brauchten 9,95 ccm n/10 NH_4CNS.
0,2211 g gaben 0,1714 g AgCl.
0,2211 g gaben mit Salzsäure hydrolysiert 0,1414 g $BaSO_4$.

Ber. f. $C_2H_3O_5NSAg_2$ S: 8,66%. Ag: 58,53%.
Gef: S: 8,74%. Ag: 58,47% (titrimetrisch).
Ag: 58,34% (gravimetrisch).

3. Glykokoll (Formel *29*).

16,9 g Glycinmethylester-N-sulfonsäure (100 MM), Rohprodukt, wurden in 8 ccm Wasser durch Erwärmen gelöst, wobei infolge der bald einsetzenden Hydrolyse die Lösung ins Sieden geriet; sie wurde eingedampft und der sirupöse Rückstand im Ölbad auf ca. 130° erhitzt, um etwaige Reste von Salzsäure zu vertreiben. Das nun Cl-Ionen freie Hydrolysat wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt, bei etwa 40° eine warme Lösung von 21,2 g Benzidin (100 MM+15%) in 20 ccm Methanol hinzugefügt, der entstandene Brei noch eine Weile auf dem siedenden Wasserbade verrieben und das Gemisch von Benzidinsulfat und überschüssigem Benzidin nach dem Erkalten abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene gebracht und das sich kristallinisch abscheidende Glykokoll mit abs. Äthanol verrieben, abgesaugt und mit Äther gewaschen, Ausbeute: 6,25 g = 83,3% der Theorie.

0,8173 g in 50 ccm Äthanol, unter Zusatz von 4 ccm einer 32%igen wäßrigen Formollösung, aufgeschwemmt, brauchten mit Phenolphtalein als Indikator 10,7 ccm n-KOH.

Ber. f. $C_2H_5O_2N$ Mol 75. Gef. Mol 76,3.

Aus dem Benzidinsulfat konnte das Benzidin durch Behandeln mit Sodalösung auf dem Wasserbade regeneriert werden: 20,81 g Benzidin = 98,16% der Theorie; Schmp. 130—131°.

c) Toluolsulfonglycinamid und Spaltung mit Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonglycinamid (Formel *34*).

1.) 1,24 g p-Toluolsulfonglycinchlorid (5 MM), Schmp. 85 bis 86°, wurden allmählich in eisgekühlte konz. Ammoniaklösung eingetragen. Unter lebhafter Reaktion erfolgte die Umwandlung in das Säureamid. Das überschüssige Ammoniak wurde durch Erwärmen vertrieben und das grobkristallinische p-Toluolsulfonglycinamid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet, Ausbeute: 1,08 g = 94,7% der Theorie; Schmp. 175—176°, was den Angaben von *G. Wallin* [47]) entspricht.

2.) 12,15 g p-Toluolsulfonglycinmethylester (50 MM), Schmp. 93—94°, wurden mit konz. Ammoniaklösung unter Rückflußkühlung so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Ester in Lösung gegangen, mithin in das Säureamid übergeführt worden war, das in wäßrigem Ammoniak löslich ist. Das p-Toluolsulfonglycinamid kristallisierte beim Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks aus; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 10,06 g = 88,24% der Theorie; Schmp. 175—176°.

Spaltung des p-Toluolsulfonglycinamids mit Chlorsulfonsäure.

1,14 g p-Toluolsulfonglycinamid (5 MM), Schmp. 175—176°, wurden in 2,3 g Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei die Temperatur auf 32° anstieg, zur Vervollständigung der Spaltung ½ Std. auf 45—50° erwärmt und so eine klare Lösung erzielt. Auf Zusatz von Tetrachlorkohlenstoff fiel eine schmierige Masse aus, die nach mehrfacher Tetrachlorkohlenstoffbehandlung nicht fest wurde. Durch Verreiben mit abs. Äther wurde ein farbloses Pulver erhalten, das beim Absaugen teilweise zerfloß und sich im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure weiter zersetzte. Das blasige, getrocknete Produkt, 0,8 g, das beim Behandeln mit Essigester und weiter mit abs. Äthanol wieder pulvrig wurde, war nicht mehr hygroskopisch. In Wasser war es leicht löslich, Cl-Ionen-frei, aber stark SO_4-Ionenhaltig, verbrauchte viel Alkali zur Neutralisation, der Umschlag mit Phenolphthalein war unscharf, aber auf Zusatz von Formol scharf, ferner konnten Ammoniak und Glykokoll qualitativ nachgewiesen werden, was auf Glykokollamid-sulfat schließen ließ.

0,0664 g brauchten mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung 7,5 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $H_2SO_4 \cdot NH_2—CH_2—CO—NH_2$ Mol 172. Gef. Mol 177.

47) G. Wallin, Acta Universitatis Lundensis 28, 2. Abt. Abhandlung 88 III, 3. (1892).

Wurde die mit Tetrachlorkohlenstoff gefällte schmierige Masse gleich mit Essigester und Alkohol verrieben, so konnte eine Sulfosäure, wahrscheinlich das Glykokoll-sulfamido-acetamid isoliert werden, dessen Reindarstellung mir aber bisher noch nicht gelang, indem sie in Gegenwart der sauren Reagentien zur Hydrolyse neigt.

Aus den vereinigten Tetrachlorkohlenstofflösungen wurden 0,93 g p-Toluolsulfochlorid isoliert = 99,04% der Theorie; Schmp. 68—69°.

d) p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester (Formel *25*).

24,3 g p-Toluolsulfonglycinmethylester (100 MM), Schmp. 93—94°, und 37 g Acetylchlorid wurden solange unter Rückflußkühlung gekocht, bis die Salzsäureabspaltung beendet war. Das überschüssige Acetylchlorid wurde abdestilliert. Beim Erkalten erstarrte der Rückstand kristallinisch, der, aus Methanol umkristallisiert, 26 g p-Toluolsulfon-N-acetyl-glycinmethylester ergab, Ausbeute: 91,2% der Theorie; Schmp. 90—91°.

0,2052 g gaben 7,2 ccm n/10 NaOH entspr. CH_3COOH.
Ber. f. $C_{10}H_{12}O_4NS—COCH_3$ $COCH_3$: 15,09%. Gef. 15,01%.

Über die Chlorsulfonsäurespaltung dieses Esters s. w. o. (S. 38).

II. Sarkosin.

a) p-Toluolsulfonsarkosin und Verhalten gegen Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonsarkosin (Formel *16*).

46,25 g p-Toluolsulfon-N-methylamid (250 MM), Schmp. 80 bis 81°, und 24 g 97%ige Monochloressigsäure (250 MM) wurden in 500 MM 2 n-Natronlauge gelöst, 2 Std. bei 100° erwärmt und nach dem Abkühlen aus der neutralisierten Lösung das nicht in Reaktion getretene p-Toluolsulfonmethylamid abgesaugt: 6,65 g. Beim Ansäuern des Filtrats fiel das p-Toluolsulfonsarkosin zunächst ölig aus, kristallisierte aber beim Verreiben; es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 43,8 g, Ausbeute: 84,2% der Theorie. Man wird also zur weiteren Verbesserung der Ausbeute einen Überschuß von p-Toluolsulfon-N-methylamid verwenden müssen.

0,3254 g brauchten 13,1 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_{10}H_{13}O_4NS$ Mol 243. Gef. Mol 248,4.

Aus 80%igem Äthanol umkristallisiert, hatte die Säure den von *E. Fischer*[48]) angegebenen Schmelzpunkt von 150—151°, und die Titration ergab ein Mol von 243,6.

Verhalten des p-Toluolsulfonsarkosins gegen Chlorsulfonsäure.

4,86 g p-Toluolsulfonsarkosin (20 MM), Schmp. 150—151°, wurden mit 10 ccm Chlorsulfonsäure in Reaktion gebracht und das entwickelte Gas: 444,8 ccm über Wasser aufgefangen. Die Analyse ergab, daß sich 403,6 ccm Kohlenoxyd (ca. 20 MM) gebildet hatten.

Die Chlorsulfonsäurelösung wurde auf Eis gegossen, der abgeschiedene schmierige Körper mit Äther aufgenommen und der Eindampfrückstand, 3,25 g Öl, in 6 ccm Äthanol gelöst. Beim Erkalten schieden sich 1,7 g derbe Kristalle, Schmp. 108—114°, ab, die chlorfrei waren und nochmals aus Äthanol umkristallisiert, bei 116—117° schmolzen: N-Methylen-bis-p-Toluolsulfonmethylamid (Formel *20*), große hexagonale Tafeln.

0,1070 g gaben 0,0570 g H_2O; 0,2100 g CO_2.
0,1862 g gaben 0,2268 g $BaSO_4$.
Ber. f. $C_{17}H_{22}N_2S_2O_4$ C: 53,40%. H: 5,76%. S: 16,75%.
Gef. C: 53,52%. H: 5,92%. S: 16,72%.

Beim langsamen Verdunsten der alkoholischen Mutterlauge fielen Kristalle aus, die sich allmählich unter Abspaltung von Formaldehyd zersetzten, die in Benzol und Chloroform leicht, in Tetrachlorkohlenstoff und Alkohol schwer löslich und in Petroläther unlöslich waren. Lösen in Benzol und Fällen mit Petroläther lieferte ein Produkt, das sehr unscharf zwischen 91° und 106° schmolz. Aus Äthanol umkristallisiert, lag der Schmelzpunkt zwischen 95° und 110°, bei nochmaligen Umkristallisieren aber hatte der Körper einen scharfen Schmelzpunkt, der bei 116—117° lag. Der primär gebildete p-Toluolsulfon-N-methylamid-methanoläther (Formel *19*) war demnach unter Abspaltung von Formaldehyd in das beständigere N-Methylen-bis-p-Toluolsulfonmethylamid (Formel *20*), Schmp. 116—117°, umgewandelt worden.

b) p-Toluolsulfonsarkosinester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonsarkosinmethylester (Formel *23*).

1.) 12,15 g p-Toluolsulfonsarkosin (50 MM), Schmp. 150 bis 151°, wurden in 100 ccm 1%iger methylalkoholischer Salzsäure ge-

48) E. Fischer und Bergmann, A. 396, 117 (1913).

löst und 2 Std. am Rückflußkühler gekocht. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbleibende ölige Ester wurde in Äther gelöst und die mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser ausgeschüttelte Lösung getrocknet und der Äther abdestilliert. Rückstand: 12,6 g p-Toluolsulfonsarkosinmethylester = 97,7% der Theorie; Schmp. 51—58°. In Benzol, Chloroform und Aceton ist der Ester leicht löslich, aus Tetrachlorkohlenstoff und Äther kann er umkristallisiert werden; Schmp. 60—61°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem nach dem 2. Verfahren dargestellten Produkt zeigte keine Depression.

2.) 72,9 g p-Toluolsulfonglycinmethylester (300 MM), Schmp. 93—94°, wurden mit 200 ccm Methanol und 41,6 g (300 MM + 10%) gereinigtem Dimethylsulfat versetzt und unter Rühren und Eiskühlung zu der Suspension langsam mittels Tropftrichters 300 MM einer 5%igen methylalkoholischen Natriummethylatlösung hinzugefügt, wobei sich der Ester löste. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur reagierte die Lösung neutral. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Destillationsrückstand zunächst mit Wasser, dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gut verrieben. Der kristallinisch erstarrte Ester wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Ausbeute: 74 g p-Toluolsulfonsarkosinmethylester = 97% der Theorie; Schmp. unscharf bei 55°. Durch Umlösen in der doppelten Volummenge 50%iger Ameisensäure ließ sich der Ester reinigen, beim Erkalten der Lösung schied er sich zwar ölig aus, erstarrte aber, im Eisschrank sich selbst überlassen, in schönen großen Kristallen, die bei 60—61° schmolzen und mit dem nach dem ersten Verfahren dargestellten Ester gemischt, keine Depression zeigten.

0,2102 g mit Natronlauge verseift, brauchten 8,2 ccm n/10 NaOH. Ber. f. $C_{11}H_{15}O_4NS$ Mol 257. Gef. Mol 256,3.

p-Toluolsulfonsarkosinäthylester (Formel *24*).

2,57 g p-Toluolsulfonglycinäthylester (10 MM), Schmp. 65 bis 66°, wurden in 5 ccm Methanol gelöst, 1,9 g Dimethylsulfat (10 MM + 15%) zugefügt und 10 MM einer 5%igen methylalkoholischen Natriummethylatlösung tropfenweise unter Eiskühlung zugegeben. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur reagierte die Lösung neutral. Der Alkohol wurde abdestililert und der Rückstand, der beim Verreiben mit Wasser kristallinisch erstarrte, in Äther gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und der Äther ab-

gedampft, Ausbeute: 2,23g p-Toluolsulfonsarkosinäthylester = 80% der Theorie; aus abs. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 58—59°. 0,3011 g mit Natronlauge verseift, brauchten 11,15 ccm n/10 NaOH. Ber. f. $C_{12}H_{17}O_4NS$ Mol 271. Gef. Mol 270,1.

Spaltung des p-Toluolsulfonsarkosinmethylesters mit Chlorsulfonsäure.

1. Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure (Formel *27*).

38,55 g p-Toluolsulfonsarkosinmethylester (15 MM), Schmp. 60—61°, wurden in 38,5 g Chlorsulfonsäure schnell eingetragen, wobei die Temperatur auf 40° anstieg. Die Lösung, aus der sich bald ein Teil des p-Toluolsulfochlorids abschied, blieb 2 Std. bei 40° stehen. Auf Zusatz von ca. 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff ging das p-Toluolsulfochlorid in Lösung und die Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure setzte sich als halbfeste Masse am Boden des Reaktionsgefäßes ab, die nach dem Abgießen der Lösung mehrfach mit frischem Tetrachlorkohlenstoff gut verrieben wurde, um das p-Toluolsulfochlorid und insbesondere wegen der nachfolgenden Ätherbehandlung die Chlorsulfonsäure möglichst vollständig auszuwaschen. Fügte man nun zu der schmierigen Estersulfonsäure unter Kühlung tropfenweise Äther, so wurde sie kristallinisch und ließ sich gut absaugen, mit Äther gewaschen: 25,34 g = 92,3% der Theorie. Aus der Tetrachlorkohlenstofflösung schieden sich beim Stehen noch 1,05 g meist kristallinisch ab; Gesamtausbeute: 26,4 g Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure = 96,14% der Theorie. In Essigester und Chloroform ist sie schwer, in Methanol leicht löslich; aus sehr wenig Äthanol, besser noch aus eiskaltem Aceton 1:6 oder aus einem Gemisch von 2 Teilen Aceton und 1 Teil Chloroform 1:12 läßt sie sich umkristallisieren.

0,3717 g brauchten 20,4 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_4H_9O_5NS$ Mol 183. Gef. Mol 182,2.

Die vereinigten Tetrachlorkohlenstoff- sowie auch die Ätherlösungen wurden durch Ausschütteln mit Wasser entsäuert, getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert: 28,33 g p-Toluolsulfochlorid = 99,12% der Theorie; Schmp. 68—69°.

2. Di-Silbersalz der Sarkosin-N-sulfonsäure (Formel *33*).

10,28 g p-Toluolsulfonsarkosinmethylester (40 MM), Schmp. 60—61°, wurden in 31 g Chlorsulfonsäure allmählich unter Eiskühlung eingetragen, die Lösung 2 Std. auf 30° erwärmt, nach dem Erkalten langsam auf Eis gegossen und das ausgeschiedene

p-Toluolsulfochlorid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 7,6 g = 99,9% der Theorie; aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 68—69°.

Die wäßrige Lösung wurde mit reinem Baryt vom größten Teil der Schwefelsäure befreit, der Rest der Schwefelsäure und die Hauptmenge der Salzsäure durch Zusatz von überschüssigem Bleicarbonat. Eine vollständige Neutralisation war, obwohl das Gemisch 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen blieb, nicht zu erzielen. Das schwach saure Filtrat wurde im Vakuum bei niedriger Badtemperatur zur Trockene eingedampft, das sich ausscheidende Bleisalz in wenig Wasser gelöst, mit Eis gekühlt, das Bleichlorid abfiltriert und das Filtrat auf 100 ccm verdünnt. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff wurde das Blei entfernt und nach dem Abtrennen des Bleisulfids der Schwefelwasserstoff durch Luft mittels einer Kapillare im Vakuum. Aus der mit Silbercarbonat neutralisierten und filtrierten Lösung schieden sich beim Einengen im Vakuum 6,53 g und aus der Mutterlauge beim weiteren Eindampfen auf ca. 15 ccm 1,75 g, insgesamt also 8,3 g kristallinisches Di-Silbersalz der Sarkosin-N-sulfonsäure aus = 54,2% der Theorie, das sich aus Wasser umkristallisieren ließ.

0,0746 g brauchten 3,9 ccm n/10 NH_4CNS.
Ber. f. $C_3H_5O_5NSAg_2$ Mol 383. Gef. Mol 382,6.

3. Sarkosin (Formel *30*).

18,3 g Sarkosinmethylester-N-sulfonsäure (100 MM), Rohprodukt, wurden in 9 ccm Wasser durch schwaches Erwärmen gelöst. Die dadurch eingeleitete Hydrolyse, die sich durch Aufsieden der Lösung kundtat, wurde durch kurzes Kochen vervollständigt. Die auf dem Wasserbade bis zur Sirupkonsistenz eingedampfte Lösung konnte durch Erwärmen im Ölbad auf ca. 130° restlos von Salzsäure befreit werden. Nach Zusatz von 50 ccm Wasser wurde die Schwefelsäure mit einer Lösung von 21,2 g Benzidin (100 MM +15%) in 30 ccm Methanol als Benzidinsulfat niedergeschlagen, das, nachdem der Brei noch kurze Zeit auf dem siedenden Wasserbade gut verrieben worden war, in der Kälte abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen wurde. Aus dem Filtrat schied sich beim Eindampfen im Vakuum zur Trockene das Sarkosin kristallinisch aus, Ausbeute: 7,33 g = 82,4% der Theorie.

0,9004 g in 50 ccm Äthanol, unter Zusatz von 4 ccm einer 32%igen wäßrigen Formollösung, aufgeschwemmt, brauchten mit Phenolphtalein als Indikator 9,95 ccm n-KOH.

Ber. f. $C_3H_7O_2N$ Mol 89. Gef. Mol 90,4.

Das Benzidin konnte durch Behandeln des Benzinsulfats mit warmer Sodalösung wiedergewonnen werden: 20,75 g = 97,9% der Theorie; Schmp. 129—130°.

Da sich das Sarkosin aus dem voluminösen Benzidinsulfat schwierig vollständig, bei Anwendung von wenig Wasser, auswaschen ließ, gestaltete sich die Ausbeute, wenn die Schwefelsäure mit Baryt entfernt wurde, etwas günstiger, Ausbeute: 7,95 g Sarkosin = 89,3% der Theorie.

c) p-Toluolsulfonsarkosinamid und Spaltung mit Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonsarkosinamid (Formel *35*).

1,28 g p-Toluolsulfonsarkosinmethylester (50 MM), Schmp. 60—61°, wurden in 20 ccm mit Ammoniak unter Eiskühlung gesättigter Methanollösung im Einschmelzrohr 6 Std. bei 100° erhitzt. Beim Erkalten schieden sich 0,66 g Säureamid in gut ausgebildeten Kristallen ab; Schmp. 189—190°. Aus der Mutterlauge kristallisierten nach dem Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks 0,21 g; Schmp. 188—189°. Einengen des Filtrats auf ca. 5 ccm lieferte noch 0,13 g; Schmp. 187—188°. Insgesamt wurden also erhalten 1 g p-Toluolsulfonsarkosinamid = 83% der Theorie. Aus Wasser 1:8 umkristallisiert, schmolz es bei 189—190°.

0,2511 g gaben 10,45 ccm n/10 HCl entspr. NH_3.
Ber. f. $C_{10}H_{14}O_3N_2S$ NH_3: 7,02%. Gef. 7,07%.

Verhalten des p-Toluolsulfonsarkosinamids gegen Chlorsulfonsäure.

0,48 g p-Toluolsulfonsarkosinamid (2 MM), Schmp. 189 bis 190°, wurden in 1 g Chlorsulfonsäure eingetragen, das Säureamid ging o h n e Kohlenoxydentwicklung in Lösung, wobei die Temperatur auf 32° anstieg. Durch ½stündiges Erwärmen auf 50—55° wurde die Spaltung vervollständigt, das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten auf Eis gegossen, das p-Toluolsulfochlorid abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 0,38 g = 100% der Theorie; Schmp. 65—68°; aus Petroläther umkristallisiert Schmp. 68—69°.

III. d, l-Alanin.

a) p-Toluolsulfonalanin und Verhalten gegen Chlorsulfonsäure.

p-Toluolsulfonalanin (Formel *17*).

33,44 g p-Toluolsulfamid-kalium (160 MM) und 15,28 g α-brompropionsaures Kalium (80 MM), das sich durch Neutrali-

sieren einer Lösung von α-Brompropionsäure in Methanol mit einer methylalkoholischen Kaliummethylatlösung und Fällen des Kaliumsalzes mit Äther mit einer Ausbeute von 99% darstellen ließ, wurden in 200 ccm abs. Äthanol gelöst und 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Auf Zusatz von konz. Salzsäure fiel aus der eisgekühlten Lösung ein Gemisch von p-Toluolsulfamid und p-Toluolsulfonalanin aus, das abgesaugt und mit 2 n-Sodalösung behandelt wurde. Das p-Toluolsulfamid blieb ungelöst zurück, während das p-Toluolsulfonalanin in Lösung ging und aus dem Filtrat mit konz. Salzsäure ausgefällt werden konnte; es schied sich zunächst ölig ab, wurde aber beim Verreiben bald fest; abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen, Ausbeute: 10,43 g p-Toluolsulfonalanin. Schüttelte man die vereinigten salzsauren Mutterlaugen mit Äther aus, so konnten aus dem beim Abdampfen des Äthers zurückbleibenden Gemisch von p-Toluolsulfonalanin und p-Toluolsulfamid (insgesamt wurden 18,76 g p-Toluolsulfamid, Schmp. 136—137°, zurückgewonnen) noch 1,58 g p-Toluolsulfonalanin isoliert werden, das wieder mittels Sodalösung abgetrennt wurde. Gesamtausbeute: 12,05 g p-Toluolsulfonalanin = 62% der Theorie; Schmp. 132—137°; aus Wasser umkristallisiert Schmp. 138—139°, was mit der Angabe von *Pope*[49]) übereinstimmt.

0,1965 g brauchten 8,2 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_{10}H_{13}O_4NS$ Mol 243. Gef. Mol 239,5.

Verhalten des p-Toluolsulfonalanins gegen Chlorsulfonsäure.

4,86 g p-Toulolsulfonalanin (20 MM), Schmp. 138—139°, wurden in 5,5 g Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei sich Salzsäure und Kohlenoxyd entwickelten; letzteres wurde über Kalilauge aufgefangen. Die Analyse des Gases ergab, daß sich 447 ccm Kohlenoxyd (ca. 20 MM) entwickelt hatten.

Beim Zersetzen der Chlorsulfonsäurelösung mit Eis schied sich p-Toluolsulfamid ab und gleichzeitig war der Geruch nach Acetaldehyd deutlich wahrnehmbar, auch konnte der Aldehyd qualitativ im Destillat mit ammoniakalischer Silbernitratlösung und mit fuchsinschwefliger Säure nachgewiesen werden. Das p-Toluolsulfamid wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Natronlauge gelöst, Verunreinigungen abfiltriert und wieder mit konz. Salzsäure ausgefällt: 2,81 g (ca. 20 MM), Schmp. 136—137°, das mit reinem p-Toluolsulfamid gemischt keine Depression zeigte.

49) Pope und Gibson, J. Chem. Soc. 101, 945 (1912).

b) p-Toluolsulfonalaninester und Spaltung mit Chlorsulfonsäure: d, l-Alanin (Formel *31*).

p-Toluolsulfonalaninmethylester (Formel *22*).

12,15 g p-Toluolsulfonalanin (50 MM), Schmp. 138—139°, wurden in 120 ccm 4%iger methylalkoholischer Salzsäure gelöst, 1 Std. unter Rückflußkühlung gekocht, der Alkohol nahezu abdestilliert und der Rückstand mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verrieben. Der schmierige, aber beim Verreiben bald fest werdende Ester wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, Ausbeute: 12,8 g p-Toluolsulfonalaninmethylester = 99,6% der Theorie. Aus Toluol 1:2 umkristallisiert schmilzt der sich in derben hexagonalen Kristallen ausscheidende Ester bei 70—71°.

0,2231 g mit Natronlauge verseift brauchten 8,75 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $C_{11}H_{15}O_4NS$ Mol 257. Gef. Mol 255.

Spaltung des p-Toluolsulfonalaninmethylesters mit Chlorsulfonsäure und Darstellung des d,l-Alanins.

12,9 g p-Toluolsulfonalaninmethylester (50 MM), Schmp. 70 bis 71°, wurden in 12,9 g Chlorsulfonsäure eingetragen, zunächst langsam, später schneller, wobei unter anfänglich schwacher Gasentwicklung die Temperatur durch die Reaktionswärme auf 40° anstieg. Zwecks Vervollständigung der Spaltung wurde ½ Std. auf 40—50° erwärmt. Beim Erkalten schied sich p-Toluolsulfochlorid aus, das auf Zusatz von 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff in Lösung ging, während sich die Alaninmethylester-N-sulfonsäure, die als solche qualitativ nachgewiesen, aber nicht in reiner Form isoliert wurde, als rotbraune, schwere, schmierige Masse absetzte. Nachdem sie mehrfach mit Tetrachlorkohlenstoff verrieben worden war, wurde sie in wenig Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung war durch p-Toluolsulfochloridreste sowie durch Tetrachlorkohlenstoff getrübt, aber nach dem Ausschütteln mit Äther klar und wurde zunächst auf dem Wasserbade eingedampft, dann in einem Ölbade allmählich bis auf ca. 130° erwärmt und so lange bei dieser Temperatur belassen, bis die Salzsäure restlos vertrieben war. Der braune sirupöse Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Baryt von Schwefelsäure befreit. Aus dem Filtrat schied sich beim Eindampfen im Vakuum zur Trockene das d, l-Alanin reinweiß, kristallinisch aus; mit abs. Äthanol verrieben, abgesaugt und mit

Äther gewaschen, Ausbeute: 3,9 g = 87,6% der Theorie. Aus den vereinigten Tetrachlorkohlenstofflösungen schied sich nach mehrtägigem Stehen noch etwas Alaninmethylester-N-sulfonsäure ölig ab, die wie oben beschrieben auf d, l-Alanin verarbeitet wurde: 0,12 g; die Gesamtausbeute an d, l-Alanin betrug mithin 4,02 g = 90,3% der Theorie.

0,8768 g in 50 ccm Äthanol, unter Zusatz von 4 ccm einer 32%igen wäßrigen Formollösung, aufgeschwemmt, brauchten mit Phenolphtalein als Indikator 9,6 ccm n-KOH.

Ber. f. $C_3H_7O_2N$ Mol 89. Gef. Mol 91,3.

Die in gewohnter Weise ausgeführte Aufarbeitung der Tetrachlorkohlenstoff- bzw. Ätherlösung ergab 9,23 g p-Toluolsulfochlorid = 96,9% der Theorie; Schmp. 68—69°.

D. Darstellung von 2, 5-Diketopiperazin und Derivaten.

I. 1, 4-Di-p-Toluolsulfon- 2, 5-diketopiperazin aus p-Toluolsulfonglycinchlorid und tertiären Aminen.

1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (Formel *39*).

1.) 4,95 g p-Toluolsulfonglycinchlorid (20 MM), Schmp. 85 bis 86°, wurden bei 90—95° 1 Std. mit 10 g Pyridin verrieben, das graubraune Reaktionsprodukt nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen, Ausbeute: 2,95 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin = 70% der Theorie. Zers.-Punkt 270°.

2.) 2,48 g p-Toluolsulfonglycinchlorid (10 MM), Schmp. 85 bis 86°, wurden in 10 ccm Benzol gelöst und 1,4 g Triäthylamin (10 MM + 40%) zugefügt. Unter Wärmeentwicklung schied sich ein gelbbrauner Niederschlag ab, der, nachdem das Reaktionsgemisch eine Weile bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen blieb, abgenutscht, mit verd. Salzsäure, Wasser und dann mit Alkohol gewaschen wurde, Ausbeute: 1,7 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin = 80,5% der Theorie. Zers.-Punkt 274°.

3.) *a. Darstellung von Trimethylaminlösung* [50]: 500 g Ammoniumchlorid und 1325 g Paraformaldehyd wurden fein gepulvert, in der Kugelmühle gut miteinander vermischt und in einen 5-Liter-

50) K. H. Schmitz, D.R.P. 270 260.

Kolben gefüllt, der mit zwei aufeinandergesetzten weiten Kugelkühlern versehen war. Das Gemisch wurde im Ölbad allmählich auf eine Badtemperatur von 120—130° gebracht und, sobald die heftige Reaktion einsetzte aus dem Ölbad herausgenommen. Die abgespaltene Kohlensäure entwich in Strömen und riß dadurch die Flüssigkeit bis in die Kühlerkugeln empor. War die Hauptreaktion beendet, so wurde weiter im Ölbad erwärmt, bis nahezu keine Kohlensäureentwicklung mehr zu beobachten war, was ca. 6 Std. in Anspruch nahm. Beim Erkalten schied sich Trimethylaminchlorhydrat in großen Kristallen ab. Aus einem doppelt tubulierten Kolben konnte durch Zufließenlassen von starker Alkalilauge mittels Tropftrichters das jeweils benötigte Trimethylamin abdestilliert werden, das bei Verwendung für die nachstehend beschriebene Kondensationsreaktion zunächst einen Rückflußkühler, dann einen Trockenturm mit Kalk und schließlich mehrere U-Röhren, die mit NaOH-Perlen gefüllt waren, passierte. Das Trimethylamin wurde in eine über Natrium destillierte Benzol-Toluolmischung (90% Benzol + 10% Toluol) unter Eisühlung eingeleitet. Ausbeute 455 g Trimethylamin.

b. Kondensationsreaktion: 229 g p-Toluolsulfonglycin (1 Mol), Schmp. 147—148°, wurden, wie oben (S. 53) beschrieben, mit Thionylchlorid in p-Toluolsulfonglycinchlorid übergeführt, in etwa 2 Liter über Natrium destilliertem warmen Benzol gelöst und mittels Tropftrichters einer mit Eis gekühlten Lösung von 71 g Trimethylamin (1 Mol + 20%) in ca. 450 ccm Benzol-Toluol, die sich in einem Kolben mit Schliffrührer befand, unter Rühren zugefügt, wobei sofort ein schwach gelb gefärbter Niederschlag ausfiel. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde nun allmählich bis zum Sieden erhitzt und ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert und so das gesamte überschüssige Trimethylamin zurückgewonnen. Die Vorlage, die zur Absorption des bereits vor dem Sieden übergehenden Anteils des Trimethylamins ein Benzol-Toluol-Gemisch enthielt, mußte mit Eis gekühlt werden. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde der nun hellgrau gefärbte Niederschlag abgesaugt und mit Wasser verrieben, um das Trimethylaminchlorhydrat herauszulösen. Aus der wäßrigen Lösung des letzteren konnte das Trimethylamin leicht mit starkem Alkali wieder in Freiheit gesetzt und für die nächste Umsetzung verwendet werden. Das abgenutschte 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin wurde mit Alkohol und schließlich mit Essigester gewaschen, wodurch ein nahezu farbloses Produkt erhalten wurde. Die Ausbeute betrug 188 g = 89% der Theorie; Zers.-Punkt 270°. Das 1, 4-Di-p-

Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin ist in Phenol ziemlich leicht löslich, in fast allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer oder unlöslich. Aus Eisessig, aber leichter noch aus Essigsäureanhydrid 1:30 läßt es sich umkristallisieren und scheidet sich daraus in kleinen seidenglänzenden Nadeln ab, die einen Zers.-Punkt von 275° zeigen.

0,1486 g gaben 0,2800 g CO_2; 0,0588 g H_2O.
0,1389 g gaben 0,1548 g $BaSO_4$.
0,3296 g gaben 19,2 ccm N_2 bei 16° und 774 mm.

Ber. f. $C_9H_9O_3NS$ C: 51,19%; H: 4,26%; S: 15,16%; N: 6,63%.
Gef. C: 51,38;% H: 4,39%; S: 15,23%; N: 7,00%.

II. Spaltungen des 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazins.

a) Mit Alkali.

2,1266 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (ca. 5 MM), Zers.-Punkt 275°, wurden mit 19,55 ccm n-KOH unter Rückflußkühlung gekocht, bis eine klare Lösung erzielt worden war, und mit Phenolphtalein als Indikator die überschüssige Kalilauge zurücktitriert.

Verbrauch: 10,15 ccm n-KOH.
Ber. KOH: 26,54%. Gef. 26,72%.

Die eisgekühlte Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und der kristallinische Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet: 2,02 g p-Toluolsulfonglycin; aus Wasser umkristallisiert Schmp. 149—150°; Mischschmelzpunkt mit reinem p-Toluolsulfonglycin zeigte keine Depression. Aus der Mutterlauge konnten noch 0,2 g p-Toluolsulfonglycin isoliert werden. Insgesamt wurden also erhalten 2,22 g p-Toluolsulfonglycin = 96,2% der Theorie.

0,2020 g brauchten 8,75 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_7H_7SO_2$—NH—CH_2—COOH Mol 229. Gef. Mol 230,8.

b) Mit Chlorsulfonsäure.

1.) 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (Formel *41*).

8,44 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (20 MM), Zers.-Punkt 275°, wurden fein gepulvert in 33,76 g Chlorsulfon-

säure bei — 20° bis — 10° langsam eingetragen. Nach 4½stündigem Stehen bei dieser Temperatur unter öfterem Verreiben der Masse konnte eine trübe Lösung erzielt werden. Das Ungelöste wurde auf einer Glasfilternutsche abgesaugt: 0,03 g, Zers.-Punkt 230°. Das wieder auf — 15° gekühlte Filtrat wurde tropfenweise auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und das p-Toluolsulfochlorid mit Äther abgetrennt, Rückstand: 4,3 g 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin; Schmp. 210—230° und nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig 240—242°.

0,2272 g gaben 0,2108 g $BaSO_4$.
Ber. f. $C_{11}H_{12}O_4N_2S$ S: 11,94%. Gef. 12,7%.

Aus der ätherischen Lösung wurden 4,1 g p-Toluolsulfochlorid, Schmp. 68—69°, erhalten.

Die S-Bestimmung läßt auf eine Verunreinigung des 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazins mit 25% Ausgangsmaterial schließen, während die Toluolsulfochloridmenge darauf hindeutet, daß zu einem Teil auch schon beide Toluolsulfogruppen abgespalten worden waren. 0,83 g des unreinen 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazins, Schmp. 240—242°, wurden in 3 ccm 2 n-Natronlauge durch gelindes Erwärmen gelöst und unter Eiskühlung mit 1,3 ccm konz. Salzsäure versetzt. Die zunächst ölig ausfallende, aber beim Verreiben fest werdende Säure wurde abgesaugt, mit Wasser und abs. Äthanol gewaschen, getrocknet: 0,6 g; aus 2,5 ccm Wasser umkristallisiert: 0,4 g *p-Toluolsulfonglycylglycin*, Schmp. 178°; ein Mischschmelzpunkt mit reinem p-Toluolsulfonglycylglycin zeigte keine Depression.

0,2354 g brauchten 8,35 ccm n/10 NaOH.
Ber. f. $C_{11}H_{14}O_5N_2S$ Mol 286. Gef. Mol 281,9.

In reinerem Zustande wurde das Zwischenprodukt bei einem zweiten Spaltversuch erhalten: 4,22 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (10 MM) wurden in ein Gemisch von 16,88 g Chlorsulfonsäure und 21,1 g Chloroform bei + 5° eingetragen und die Lösung 1½ Std. in Eis gestellt. Das Reaktionsprodukt wurde in Eis eingegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen, Rückstand 0,84 g 1-Mono-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin, Schmp. 245—246°; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig schied es sich in langen, miteinander verfilzten Nadeln ab. Schmp. 254—255°.

0,1778 g gaben 0,1578 g $BaSO_4$.
Ber. f. $C_{11}H_{12}O_4N_2S$ S: 11,94%. Gef. 12,13%.

Aus der mit Wasser ausgeschüttelten und getrockneten Ätherlösung (Waschäther) wurden 2,48 g p-Toluolsulfochlorid erhalten.

2.) 2, 5-Diketopiperazin (Formel *45)*.

8,44 g 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin (20 MM) wurden allmählich in 17 g Chlorsulfonsäure, die mit 17 g Tetrachlorkohlenstoff verdünnt worden waren, unter Eiskühlung eingetragen, wobei die Temperatur nicht wesentlich über + 10° anstieg. Als das Gemisch gut homogenisiert war, wurde es noch eine Weile bei Zimmertemperatur und schließlich bei 35° verrührt. Die schmierige Masse, die sich am Boden des Gefäßes nach einiger Ruhezeit angesammelt hatte, wahrscheinlich die 2, 5-Diketopiperazin-1, 4-disulfonsäure (Formel *46*), erstarrte bald kristallinisch durch Übergang in 2, 5-Diketopiperazinsulfat (Formel *47*), das auf einer Glasfilternutsche abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen wurde. In wenig Eiswasser oder Alkohol eingetragen wurde das Sulfat hydrolytisch bzw. alkoholytisch gespalten unter Abscheidung von 2, 5-Diketopiperazin, Ausbeute: 2,03 g = 89% der Theorie. Aus der Tetrachlorkohlenstofflösung schied sich auf Zusatz von einigen Kubikzentimetern Tetrachlorkohlenstoff ein öliges Produkt aus, das abgetrennt, mit Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen, beim Behandeln mit Alkohol pulvrig wurde: 0,1 g 2, 5-Diketopiperazin. Gesamtausbeute: 2,13 g 2, 5-Diketopiperazin = 93% der Theorie, das zur weiteren Reinigung aus Wasser umkristallisiert werden kann.

0,0992 g gaben 20,5 ccm N_2 bei 14° und 761 mm.
Ber. f. $C_4H_6O_2N_2$ N: 24,5%. Gef. 24,52%.

Das p-Toluolsulfochlorid wurde durch Ausschütteln der Tetrachlorkohlenstofflösung mit Wasser, Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels regeneriert: 7,4 g = 97% der Theorie. Schmp. 65—69°, aus Petroläther umkristallisiert 68—69°.

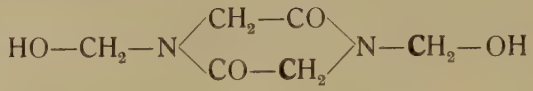
Das 2, 5-Diketopiperazin ist in Essigester und Pyridin schwer löslich, noch schwerer in Dioxan; aus Eisessig läßt es sich umkristallisieren, am besten aber aus Wasser; Schmp. 315—316°, bei 319—320° Zersetzung. In konz. Schwefelsäure löst es sich in der Wärme, indem es in Diketopiperazin-sulfat übergeht: 1 g wurde in 4 ccm 96%iger Schwefelsäure bei 40° gelöst; auf Zusatz von 0,3 ccm Essigsäureanhydrid kristallisierte das Diketopiperazinsulfat aus und ließ sich auf dem Glasfilter gut absaugen, mußte aber, von der Mutterlauge befreit, wegen seiner hygroskopischen

Eigenschaft, schnell mit abs. Äther gewaschen und in den Exsikkator gestellt werden.

0,1897 g brauchten 17,25 ccm n/10 NaOH.

Ber. f. $(CH_2—CO—NH)_2 \cdot H_2SO_4$ Mol 212. Gef. Mol 219,3.

Sehr einfach kann das 2, 5-Diketopiperazin als 1, 4-Dioxymethyl-2, 5-diketopiperazin



Schmp. 179—180°, charakterisiert werden [51]).

III. Glycylglycin und Derivate.

a) aus 1, 4-Di-p-Toluolsulfon-2, 5-diketopiperazin. Glycylglycinchlorhydrat (Formel *37*).

52,75 g 1,4-Di-p-Toluolsulfon-2,5-diketopiperazin (12,5 MM) wurden unter Rühren in 100 g Chlorsulfonsäure eingetragen und die Reaktion so geleitet, daß die Temperatur nicht wesentlich über 30° stieg. Nachdem alles zugegeben war, wurde das Rühren noch 2½ Std. bei 30° fortgesetzt und die homogene breiige Masse nach dem Erkalten auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen; beim Behandeln mit Äther blieben 3,35 g nicht in Reaktion getretenes Ausgangsmaterial, Zers.-Punkt 270°, ungelöst zurück. Die Aufarbeitung der ätherischen Lösung ergab einen Rückstand von 53,8 g statt 44,6 g p-Toluolsulfochlorid, was einem Gehalt von ca. 50% Toluol-disulfochlorid-2, 4 entsprach; der Schmp. war ganz unscharf und lag zwischen 30 und 50°. Die Chloride konnten durch Vakuumdestillation voneinander getrennt werden oder durch Umwandlung in die Amide mittels wäßrigen Ammoniaks. Das Toluol-disulfamid-2, 4, das in Ammoniak leicht löslich ist, bleibt bei Anwendung von überschüssigem Ammoniak in der Mutterlauge gelöst und kristallisiert nach dem Eindampfen der Lösung aus; aus Wasser umkristallisiert Schmp. 185—186°.

Das wäßrige Filtrat von den Toluolsulfochloriden wurde mit reinem Kalk von Schwefelsäure befreit und im Vakuum eingedampft. Aus der stark salzsauren Lösung schieden sich 19,5 g Glycylglycinchlorhydrat großkristallinisch ab = 89,3% der Theorie, Schmp. 140—141°. Beim Einengen der Mutterlauge im Vakuum

51) Cherbuliez und Feer, Helv. chim. acta 5, 678; C. 1923, 1035.

auf ein kleines Volumen fiel stark mit Gips vermischtes Glycylglycinchlorhydrat aus, das auch oft schon die erste Ausscheidung verunreinigte, jedoch durch Behandeln des Gemisches mit Wasser leicht entfernt werden konnte: 1,28 g; die Gesamtausbeute betrug also 20,78 g Glycylglycinchlorhydrat = 95,2% der Theorie.

0,3110 g gaben 0,2363 g AgCl.

0,0970 g brauchten 10,3 ccm n/10 NaOH unter Zusatz von Formollösung mit Phenolphtalein als Indikator.

Ber. f. $C_4H_{11}O_4N_2Cl$ Cl: 19,04%. Mol 186,5.
Gef. Cl: 18,80%. Mol 188,3.

Glycylglycin (Formel *38*).

1.) 5,6 g Glycylglycinchlorhydrat (30 MM) wurden mit 80 ccm 2 n-Schwefelsäure unter mehrfachem Zusatz von Wasser zum Rückstand wiederholt im Vakuum eingeengt, bis im Destillat die Cl-Ionen-Reaktion ausblieb und dann die Schwefelsäure mit reinem Baryt entfernt. Beim Eindampfen im Vakuum schied sich das Glycylglycin kristallinisch aus, Ausbeute: 3,73 g = 94,2% der Theorie.

0,1400 g brauchten 10,5 ccm n/10 NaOH mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung.

Ber. f. $C_4H_8O_3N_2$ Mol 132. Gef. Mol 133,3.

2.) 1,86 g Glycylglycinchlorhydrat (10 MM) wurden in wäßrigem Ammoniak gelöst und zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und das Glycylglycin mit Methanol ausgefällt und zur weiteren Reinigung wieder in Wasser gelöst und nochmals mit Methanol gefällt, Ausbeute: 1,04 g = 78,8% der Theorie.

0,1535 g brauchten 11,6 ccm n/10 NaOH mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung.

Ber. f. $C_4H_8O_3N_2$ Mol 132. Gef. Mol 132,3.

3.) 1,85 g Glycylglycinchlorhydrat (10 MM) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und Ammoniak eingeleitet, wobei ein Niederschlag ausfiel, der sich aber wieder löste. Die klar filtrierte Lösung wurde eingedampft, der Rückstand mit 25 ccm Methanol in der Wärme verrieben und das ungelöst gebliebene Glycylglycin abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen: 1,33 g. Das Rohprodukt, das nur noch schwach chlorhaltig war, ließ sich durch Lösen in wenig Wasser und Fällen mit Methanol reinigen. Wurde der Alkohol

tropfenweise zugesetzt, so schied sich das Glycylglycin in kristallinischen Blättchen aus, die abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen wurden, Ausbeute: 1,23 g chlorfreies Produkt = 93,2% der Theorie.

0,1527 g brauchten 11,5 ccm n/10 NaOH mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung.

Ber. f. $C_4H_8O_3N_2$ Mol 132. Gef. 132,8.

b) aus Toluolsulfonglycylglycin.

p-Toluolsulfonglycylglycin (Formel *36*).

24,75 g p-Toluolsulfonglycinchlorid (100 MM), Schmp. 85 bis 86°, wurden in 185 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Schütteln auf der Maschine in 3 Portionen in Abständen von 1 Std. einer Lösung von 11,25 g Glykokoll (100 MM + 50%) in 100 ccm 2, 2 n-Natronlauge (200 MM + 25%) zugefügt. Die wäßrig-alkalische Lösung wurde im Scheidetrichter vom Benzol getrennt, filtriert und unter Rühren langsam in eiskalte Salzsäure eingetropft. Waren die ersten Anteile des sich zunächst ölig abscheidenden Niederschlages kristallinisch erstarrt, so konnte der Rest schnell zugefügt werden; abgesaugt und mit Wasser gewaschen, Ausbeute: 23,64 g p-Toluolsulfonglycylglycin = 82,65% der Theorie. Der Schmp. 178—179° entsprach den Angaben von *R. Schönheimer*[52]).

Spaltung des p-Toluolsulfonglycylglycins mit Chlorsulfonsäure:

5,72 g p-Toluolsulfonglycylglycin (20 MM), Schmp. 178 bis 179°, wurden in 10 g Chlorsulfonsäure eingetragen; das erste Drittel unter Eiskühlung, der Rest bei Zimmertemperatur, dann wurde die Temperatur allmählich auf 40—50° gesteigert, wobei eine klare Lösung erzielt wurde und die bei der Spaltung zu beobachtende schwache Gasentwicklung bald aufhörte. Durch Zusatz von 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff zu der noch warmen Lösung fiel eine zähflüssige Masse aus, die mehrfach mit Tetrachlorkohlenstoff gut verrieben wurde. Aus den abgetrennten Tetrachlorkohlenstofflösungen fiel nach mehrstündigem Stehen noch eine geringe Menge Öl aus, die mit der Hauptabscheidung vereinigt in Eiswasser eingetragen unter Zischen in Lösung ging, bis auf eine Trübung von p-Toluolsulfochlorid und Tetrachlorkohlenstoff, die sich durch Ausschütteln mit Äther entfernen ließ. Die wäßrige Lösung wurde mit

52) R. Schönheimer, H. S. 154, 203 (1926).

Baryt von Schwefelsäure befreit und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Rückstand: Hellbraun gefärbtes kristallinisches Glycylglycinchlorhydrat, Ausbeute: 3,08 g = 82,6% der Theorie. Aus Wasser 1:2 läßt es sich umkristallisieren und durch Zusatz von rauchender Salzsäure zur Mutterlauge kann eine zweite Kristallisation erzielt werden. Auch durch direktes Verreiben mit rauchender Salzsäure, Absaugen, Waschen mit Aceton und Äther, wird eine Reinigung des Rohproduktes erreicht und so eine reinweiße Kristallmasse erhalten.

0,2013 g brauchten 21,6 ccm n/10 NaOH mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung.

Ber. f. $C_4H_{11}O_4N_2Cl$ Mol 186,5. Gef. Mol 186.

c) Glycylglycinmethylester-chlorhydrat (Formel *44*) *und dessen Umwandlung in 2, 5-Diketopiperazin:*

18,65 g Glycylglycinchlorhydrat (100 MM), Schmp. 140 bis 141°, wurden in 200 ccm 1%iger methylalkoholischer Salzsäure gelöst und 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols erhaltene glasige, amorphe, schwach rosa gefärbte Rückstand wurde beim Verreiben mit Aceton pulvrig, Ausbeute: 17,65 g Glycylglycinmethylester-chlorhydrat = 96,2% der Theorie. Beim langsamen Abdampfen des Alkohols bei Zimmertemperatur im Vakuum schied sich der Ester bisweilen in schönen großen Kristallen ab, die bei 129—130° schmolzen; in möglichst wenig Methanol gelöst und mit Aceton gefällt, schied er sich kristallinisch aus, Schmp. 129—130°.

0,2199 g brauchten 11,9 ccm n/10 $AgNO_3$ (nach Mohr).

0,0377 g brauchten 2,09 ccm n/10 NaOH mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung.

Ber. f. $C_5H_{11}O_3N_2Cl$ Cl: 19,45%; Mol 182,5.
Gef. Cl: 19,21%; Mol 180,4.

18,65 g Glycylglycinchlorhydrat (100 MM), Schmp. 140 bis 141°, wurden, wie oben beschrieben, verestert und der Eindampfrückstand wieder in 90 ccm Methanol gelöst. Beim Einleiten von Ammoniak unter Eiskühlung fielen 11,03 g mit Ammoniumchlorid verunreinigtes 2, 5-Diketopiperazin aus, das aus Wasser umkristallisiert 7,72 g reines 2, 5-Diketopiperazin ergab. Aus der Mutter-

lauge konnten durch Eindampfen der wäßrigen Lösung zur Trockene und Umkristallisieren des Rückstandes noch 0,44 g isoliert werden, insgesamt also 8,16 g 2, 5-Diketopiperazin = 71,6% der Theorie.

0,0962 g gaben 19,9 ccm N_2 bei 14,5° und 761 mm.
Ber. f. $C_4H_6O_2N_2$ N: 24,5%. Gef. 24,6%.

E. Darstellung von aromatischen α-Aminocarbonsäuren.

I. d, l-Phenylalanin.

a) 3, 6-Benzyliden-2, 5-diketopiperazin.

$$C_6H_5—CH = (C_4O_2N_2H_2) = CH—C_6H_5$$

7,98 g 2, 5-Diketopiperazin (70 MM), 23 g wasserfreies Natriumacetat, 38 g Essigsäureanhydrid, 19 g Benzaldehyd (140 MM + 28%) wurden 8 Std. unter Rückflußkühlung im Ölbad auf 160—170° erhitzt. Aus der Flüssigkeit schieden sich allmählich gelbe Kristallnadeln aus und nach und nach erstarrte alles zu einem festen Kristallkuchen. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde zunächst mit Wasser verrieben, abgesaugt, dann mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen, Ausbeute: 14,9 g 3, 6-Benzyliden-2, 5-diketopiperazin = 73,4% der Theorie. Aus Cyclohexanol, Tetralin und Nitrobenzol läßt es sich umkristallisieren; Schmp. 291—292°.

b) d, l-Phenylalaninanhydrid (Formel *48*).

2,9 g 3, 6-Benzyliden-2, 5-diketopiperazin (10 MM) wurden mit 75 ccm Cyclohexanol im Rührautoklaven unter Zusatz von 0,5 g aktiviertem palladiumhaltigem Nickel-Katalysatorgemisch mit 12 Atü Wasserstoff bei 130—180° zu d, l-Phenylalaninanhydrid reduziert; in 20 Min. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 2,92 g und beim Einengen der Mutterlauge noch 0,2 g. Um den Katalysator zu entfernen, wurde das grau gefärbte Rohprodukt aus Eisessig 1:30 umkristallisiert und so 2,75 g reines d, l-Phenylalaninanhydrid = 93,5% der Theorie

gewonnen; Schmp. 297—298°; aus Tetralin umkristallisiert: Schmp. 302—304°.

0,2226 g gaben 0,1217 g H_2O und 0,5980 g CO_2.
Ber. f. $C_{18}H_{18}O_2N_2$ C: 73,46%; H: 6,12%.
Gef. C: 73,27%; H: 6,06%.

c) d, l-Phenylalanin (Formel *52*).

1 g d, l-Phenylalaninanhydrid, Schmp. 302—304°, wurde mit 6 ccm rauchender Salzsäure unter Zusatz von 6 ccm Eisessig am Rückflußkühler gekocht und die erzielte klare Lösung zur Trockene gebracht. Das rückständige d, l-Phenylalaninchlorhydrat, das sich schmierig ausschied, wurde in Wasser gelöst, filtriert und auf dem Wasserbad unter mehrmaligem Zusatz von Ammoniak zur Trockene eingedampft. Beim Behandeln des Rückstandes mit wenig Wasser ging das Ammoniumchlorid in Lösung und das d, l-Phenylalanin konnte abgesaugt werden; mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 0,94 g = 84% der Theorie; Schmp. 284 bis 285°; aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert im Kapillarrohr erhitzt: Gelbfärbung bei 255°, Gelbbraunfärbung bei 270°, Sinterung bei 298°, Schmelzpunkt bei 299°; das umkristallisierte Produkt in Essigsäure gelöst und mit Sodalösung ausgefällt: Schmp. 301 bis 302°.

0,7331 g in 50 ccm 50%igem Alkohol aufgeschwemmt, mit Phenolphtalein unter Zusatz von Formollösung brauchten 4,5 ccm n-KOH.

Ber. f. $C_9H_{11}O_2N$ Mol 165. Gef. Mol 162,9.

II. d, l-p-Methoxyphenylalanin.

a) 3, 6-p-Methoxybenzyliden-2, 5-diketopiperazin.

$CH_3O—C_6H_4—CH = (C_4O_2N_2H_2) = CH—C_6H_4—OCH_3$.

Bei der wiederholt durchgeführten Kondensationsreaktion von 2, 5-Diketopiperazin mit Anisaldehyd nach der Vorschrift von *T. Sasaki* [53]) ließ sich nur eine Ausbeute von 32% der Theorie erzielen. Etwas besser gestaltete sie sich unter folgenden Versuchsbedingungen: 2,85 g 2, 5-Diketopiperazin (25 MM), 8,7 g Anisaldehyd (50 MM + ca. 28%), 9,82 g wasserfreies Kaliumacetat, 15,3 g Essigsäureanhydrid und 15 g Eisessig wurden 6 Std. bei

53) T. Sasaki, B. 54, 163 (1921).

einer Badtemperatur von 130—135° unter Rückflußkühlung gekocht und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand war dunkelgelb gefärbt und ergab beim Behandeln mit Wasser und dann mit Alkohol ein gelbes Kristallpulver, Ausbeute: 3,25 g 3, 6-p-Methoxybenzyliden-2, 5-diketopiperazin = 37,1% der Theorie; aus Eisessig, Cyclohexanol und Tetralin läßt es sich umkristallisieren; im Kapillarrohr erhitzt: Sinterung bei 260°, Schmp. unter Zersetzung um 300° entsprechend der Angabe von *T. Sasaki*[53]). Die Aufarbeitung der in Alkohol gelösten Harzmasse brachte keine Klarheit über die Konstitution der unerwünschten Nebenprodukte.

b) d, l-Methoxy-phenylalanin-anhydrid (Formel *49*).

60 g Naphtalin wurden im Rührautoklaven mit 0,5 g palladiumhaltigem Nickel-Katalysatorgemisch zu Tetralin reduziert, nach dem Erkalten 3,5 g 3, 6-p-Methoxybenzyliden-2, 5-diketopiperazin (10 MM) hinzugefügt und zum d, l-p-Methoxyphenylalanin-anhydrid mit 14 Atü Wasserstoff reduziert. Bei 150° setzte die Reduktion ein; die Temperatur wurde bis 180° gesteigert und in 15 Min. war die Reduktion beendet. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 3,74 g. Das d, l-Methoxyphenylalanin-anhydrid ist in Eisessig und Ameisensäure leicht löslich und ließ sich daher einfach vom Katalysator und nicht in Reaktion getretenem Ausgangsmaterial, 0,9 g, abtrennen und aus diesen Lösungen durch Zusatz von Wasser wieder ausfällen. Der beim Behandeln des Rohproduktes mit warmer Ameisensäure in Lösung gegangene Anteil wurde durch Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert, mit Wasser verrieben, abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen: 2,58 g d, l-p-Methoxy-phenylalanin-anhydrid = rd. 90% der Theorie; Schmp. 255—260°; zweimal in Eisessig gelöst und mit Wasser ausgefällt kristallisierte es in feinen Nädelchen, die bei 264 bis 265° schmolzen.

0,4054 g gaben 0,5306 g AgJ (nach Zeisel).
Ber. f. $C_{20}H_{22}O_4N_2$ CH_3O: 17,51%. Gef. 17,24%.

d, l-Tyrosin (Formel *54*).

Durch Abdestillieren des Jodwasserstoffs von der bei der obigen Methoxylbestimmung gewonnenen Lösung im Vakuum, Lösen des Rückstandes in Wasser, Entfernen des Jods durch kurzes Einleiten von Schwefelwasserstoff bis zur Entfärbung, Abfiltrieren des Schwefels, Einengen des Filtrats und Zusatz von konz.

Ammoniak, fiel das Tyrosin aus. Nachdem unter mehrmaligem Zusatz von Ammoniak eingedampft worden war, wurde der Rückstand mit Wasser digeriert, abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 0,4 g d, l-Tyrosin = 96,6% der Theorie. Aus Wasser umkristallisiert Schmp. 295—296°, entsprechend den Angaben in der Literatur. Millonsche Reaktion positiv.

c) d, l-Methoxy-phenylalanin (Formel *53*).

1 g d, l-p-Methoxy-phenylalanin-anhydrid wurde 2 Std. mit 5 ccm rauchender Salzsäure unter Zusatz von 5 ccm Eisessig unter Rückflußkühlung gekocht, die Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht und der sirupöse Rückstand von d, l-p-Methoxy-phenylalanin-chlorhydrat in wenig Wasser gelöst. Auf Zusatz von Ammoniak zu der klar filtrierten Lösung fiel ein schmieriger Niederschlag aus; dieser wurde beim wiederholten Eindampfen mit wenig Ammoniak pulvrig; abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 0,96 g d, l-p-Methoxy-phenylalanin = 87,3% der Theorie; Schmp. 238—240°. Die Aminosäure hat einen ausgesprochen süßen Geschmack.

0,2501 g wiederholt in Salzsäure gelöst und mit Natriumacetat gefällt, gaben 0,2945 g AgJ (nach Zeisel).

Ber. f. $C_{10}H_{13}O_3N$ CH_3O: 15,89%. Gef. 15,53%.

III. d, l-Tyrosin.

a) 3, 6-p-Acetoxy-benzyliden-2, 5-diketopiperazin.

$CH_3CO—O—C_6H_4—CH=(C_4O_2N_2H_2)=CH—C_6H_4—O—COCH_3$

3,42 g 2, 5-Diketopiperazin (30 MM), 9,15 g p-Oxybenzaldehyd (60 MM + 25%), 10 g wasserfreies Natriumacetat und 20 g Essigsäureanhydrid wurden 8 Std. im Ölbad unter Rückflußkühlung auf 120—130° erwärmt. Das Reaktionsprodukt, eine hellgelbe, teils kristallinische, teils harzige Masse wurde mit warmem Wasser digeriert, dann mit Alkohol mehrfach verrieben und schließlich mit Äther gewaschen, Ausbeute: 8,15 g 3, 6-p-Acetoxy-benzyliden-2, 5-diketopiperazin = 66,9% der Theorie; Schmp. 330°, Zersetzung bei 340°; aus Tetralin und Cyclohexanol läßt es sich umkristallisieren.

b) d, l-p-Acetoxy-phenylalaninanhydrid (Formel *50*).

120 g Naphtalin wurden im Rührautoklaven mit 1 g palladiumhaltigem Nickel-Katalysatorgemisch zu Tetralin reduziert, nach dem Erkalten 4,06 g 3, 6-p-Acetoxy-benzyliden-2, 5-diketopiperazin (10 MM) zugefügt und zu d, l-Acetoxy-phenylalaninanhydrid reduziert. Die Reduktion setzte bei 18,5 Atü bei 205° ein und die Wasserstoffaufnahme war innerhalb von 3 Min. beendet, aber die Reduktion war unvollkommen. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen, Rohprodukt: 4,4 g. Durch Behandeln mit warmem Eisessig, worin das d, l-p-Acetoxy-phenylalanin-anhydrid leicht löslich ist, läßt sich dieses von dem Gemisch, bestehend aus Katalysatormasse und nicht in Reaktion getretenem Ausgangsmaterial, 2,29 g abtrennen. Die Eisessiglösung wurde mit Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, Ausbeute: 1,92 g d, l-p-Acetoxy-phenylalanin-anhydrid = rund 80% der Theorie. Aus Tetralin, Nitrobenzol und Cyclohexanol läßt es sich umkristallisieren und scheidet sich daraus in langen feinen Nadeln ab; Schmp. 270°.

0,2120 g mehrfach in Eisessig gelöst, mit Wasser gefällt und aus Tetralin umkristallisiert gaben 10,2 ccm n/10 NaOH entspr. CH_3COOH.

Ber. f. $C_{11}H_{11}O_3N$ $COCH_3$: 20,97%. Gef. 20,69%.

Zwecks weiterer Charakterisierung kann das d, l-Acetoxy-phenylalaninanhydrid durch Behandeln mit konz. wäßrigem Ammoniak[54]) in das *d, l-Tyrosinanhydrid* (Formel *51*) übergeführt werden; es scheidet sich aus der klar filtrierten Lösung nach Abdampfen des Ammoniaks in schönen glänzenden Kristallnadeln ab; Schmp. 276—277°.

c) d, l-Tyrosin (Formel *54*).

0,5 g d, l-p-Acetoxy-phenylalaninanhydrid (Rohprodukt) wurden bis zur Lösung mit 6 ccm konz. Salzsäure unter Rückflußkühlung gekocht, im Vakuum zur Trockene eingedampft und das sich ölig abscheidende d, l-Tyrosinchlorhydrat in Wasser gelöst, filtriert und tropfenweise Ammoniaklösung zugefügt. Das d, l-Tyrosin fiel aus und wurde nach dem Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen, Ausbeute: 0,31 g = 70,5% der Theorie; Schmp. 289—290°; aus Wasser umkristallisiert Schmp. 295—296°; Millonsche Reaktion positiv.

54) H. Ueda, Journ. Biochemistry 8, 397; C. 1928, I., 2618.

Zusammenfassung.

Die Hauptresultate dieser Arbeit lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen, die durch das nachstehende Übersichtsschema erläutert werden.

1. Arysulfamide (1), Arylendisulfamide (2) und Methylsulfamid (3) werden durch Chlorsulfonsäure bei gelinder Temperatur glatt in die entsprechenden Sulfochloride (1a, 2a, 3a) und Sulfamidsäure (4) zerlegt. Da aus den Sulfochloriden mit Ammoniak die Sulfamide regeneriert werden, ist die Sulfamidsäure wohlfeil herzustellen.

2. Salze der Sulfamidsäure sind entgegen den Literaturangaben z. T. in Methanol leicht löslich. Solche Salze bilden sowohl mit aliphatischen oder aromatischen Aldehyden als auch mit Glucose und Maltose in alkoholischer Lösung unter Austritt von Wasser kristalliinische, in Wasser lösliche, leicht wieder spaltbare Kondensationsprodukte (5).

3. Die freien α-Arylsulfonamidofett*säuren* (6, 7, 8), aus Arylsulfamidsalzen und α-Halogenfettsäuren leicht erhältlich, werden durch Chlorsulfonsäure schon bei gewöhnlicher Temperatur in *Kohlenoxyd* und Arylsulfonamidocarbinole (9, 10, 11) zerlegt. Letztere erleiden je nach ihrer Struktur weitere Umformungen oder Spaltungen, über deren Verlauf auf den Inhalt der Arbeit verwiesen werden muß. Ebenso verhalten sich die α-Arylsulfonamidofettsäure*chloride* (12).

4. Die α-Arylsulfonamidofettsäure*ester* (13, 14, 15) und *-amide* (16) spalten *kein Kohlenoxyd* ab, sondern erfahren schon bei niedriger Temperatur die gleiche Spaltung wie die α-Arylsulfonsäureamide (1, 2) und -N-alkyl- (17, 17a) bzw. -arylamide (18, 18a): Es entstehen Arylsulfonsäurechloride und N-Sulfamidofettsäureester (19, 20, 21) bzw. N-Sulfamdiofettsäureamide (22), die leicht hydrolytisch in α-Aminofettsäuren (23, 24, 25) zerlegt werden. Dadurch ist eine einfache und wohlfeile Synthese von aliphatischen α-Aminocarbonsäuren gegeben.

5. Die α-Arylsulfonfettsäurechloride (12) werden durch tertiäre Amine glatt in HCl und Di-N-arylsulfonierte Diketopiperazine (26) verwandelt, die durch Chlorsulfonsäure gleichfalls bei gewöhnlicher Temperatur in Arylsulfochloride und Diketopiperazin (27) bzw. Glycylglycinchlorhydrat (30) gespalten werden, wobei als Zwischenprodukte Mono-N-arylsulfonierte Diketopiperazine

(28) auftreten. Andererseits läßt sich Mono-N-arylsulfon-diketopiperazin (28) zu Arylsulfonglycylglycin (29) aufspalten, das auch aus Arylsulfonglycinchlorid (12) und Glykokoll (23) synthetisiert werden kann, welches mit Chlorsulfonsäure gespalten Glycylglycinchlorhydrat (30) ergibt, das bei der Umsetzung mit Ammoniak in Glycylglycin (31) umgewandelt wird. Dadurch ist auch für das Diketopiperazin und das Glycylglycin eine neue, wohlfeile Synthese gegeben.

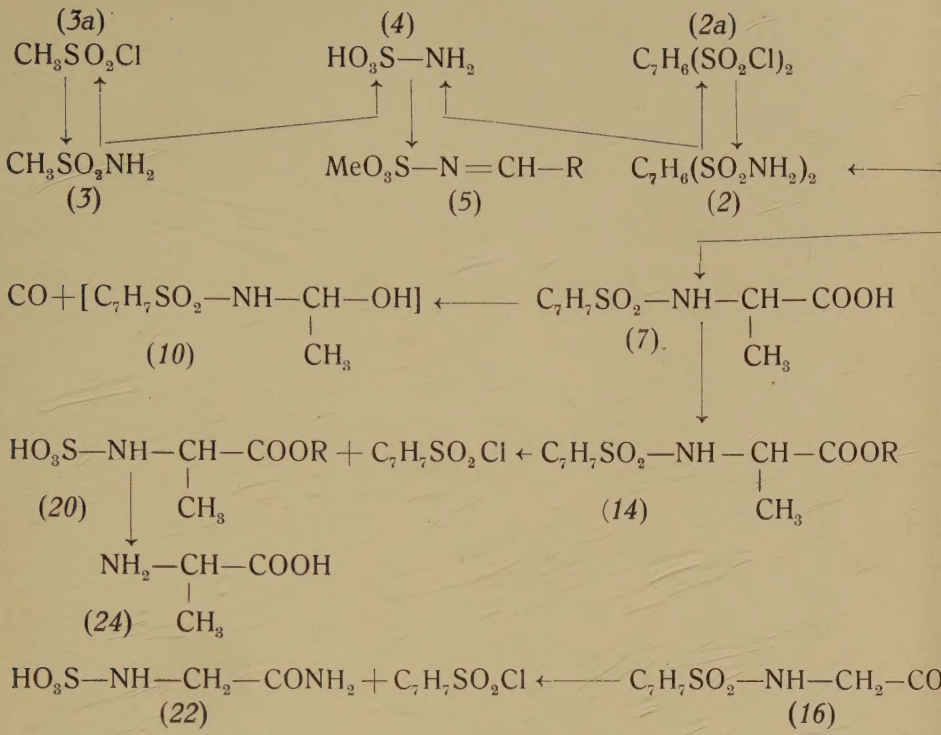
6. Die aus Diketopiperazin und aromatischen Aldehyden gewonnenen C-Diaryliden-diketopiperazine (32, 33, 34) lassen sich durch katalytische Hydrierung in die Dipeptidanhydride der aromatischen α-Aminocarbonsäuren (35, 36, 37) verwandeln, dadurch ist auch eine neue und wohlfeie Synthese der Anhydride des Phenylalanins und seiner Abkömmlinge (Tyrosin usw.) sowie der aromatischen α-Aminocarbonsäuren selber (38, 39, 40) gegeben.

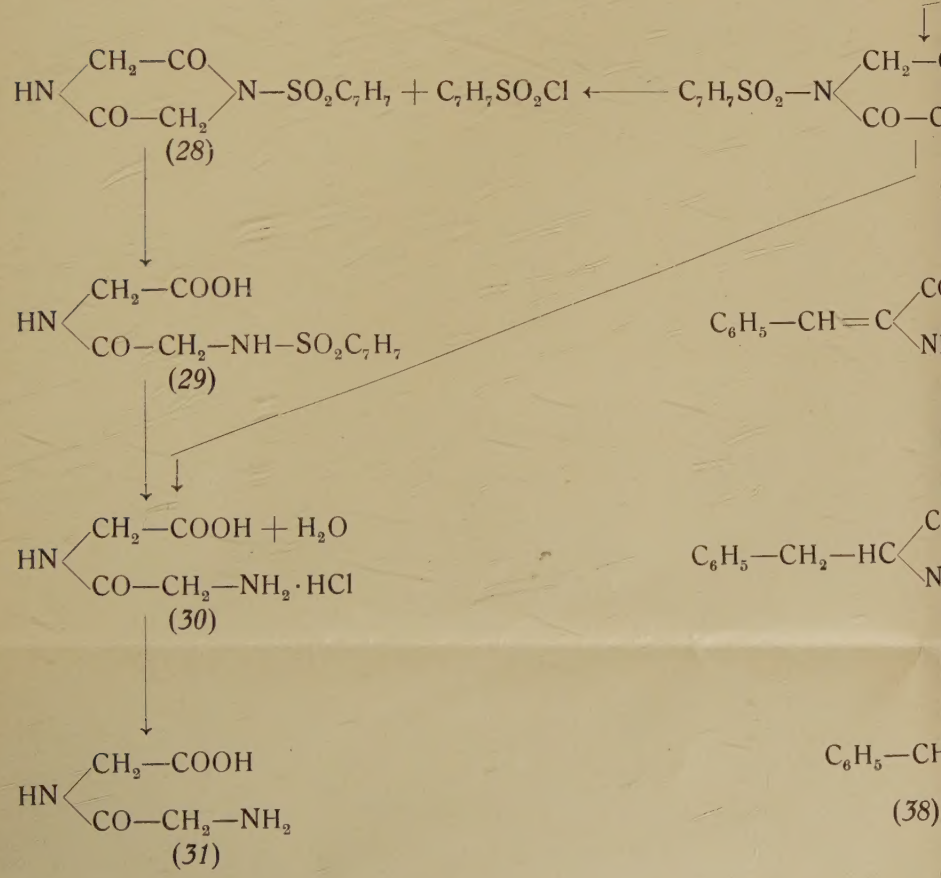
Die vorliegende Arbeit wurde in den Jahren 1927—1932 im Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin angefertigt. Für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung, die ich jederzeit gefunden habe, spreche ich auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. G. Schroeter, unter dessen Anleitung die Untersuchung ausgeführt wurde, meinen verbindlichsten Dank aus.

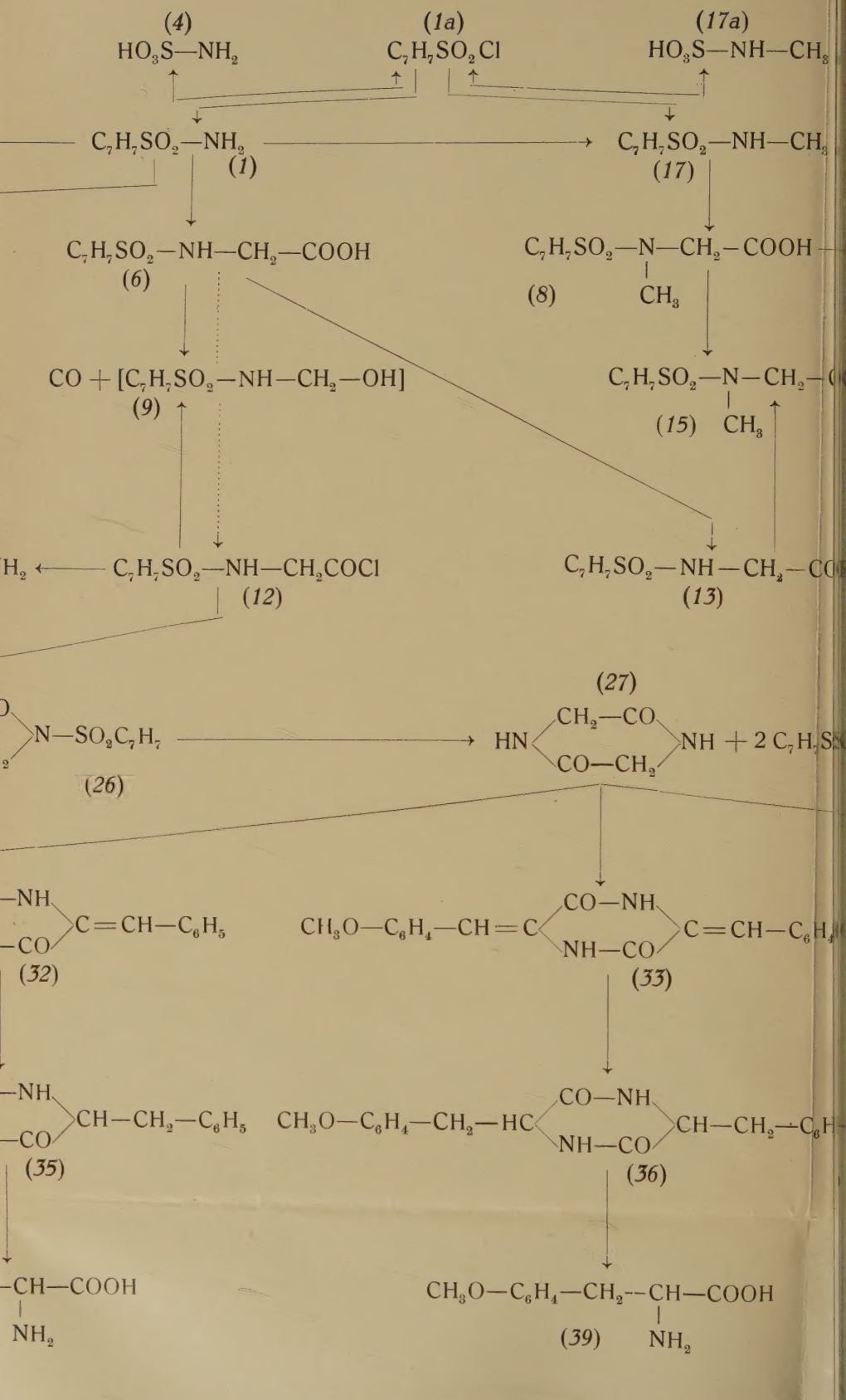
Lebenslauf.

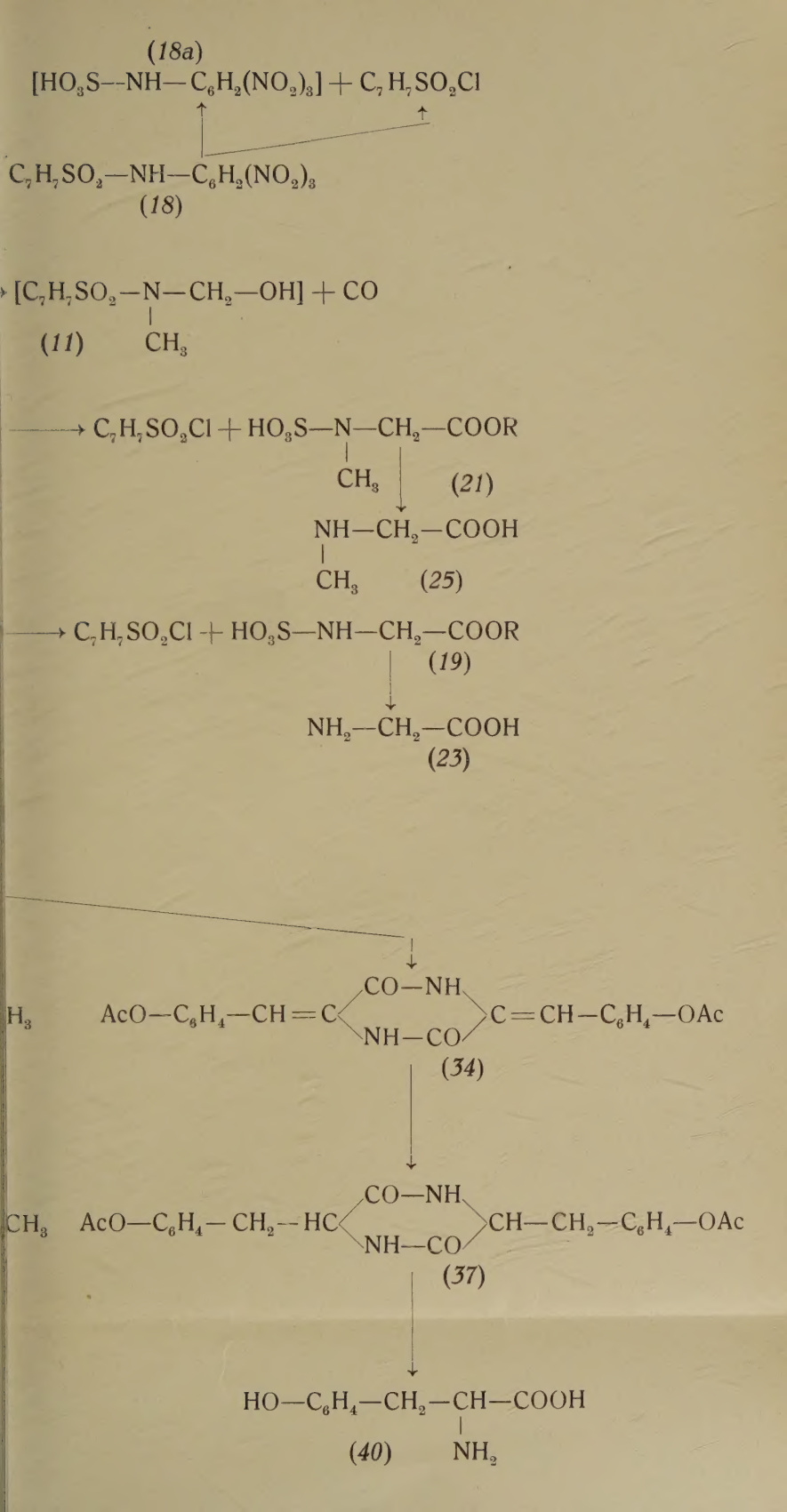
Am 28. Oktober 1900 wurde ich, Gustav Thies, arischer Abstammung, evangelischer Konfession, als Sohn des Werkmeisters Gustav Thies und seiner Ehefrau Rienelde geb. Hinrichs zu Essen (Ruhr) geboren. Meine Schulausbildung erhielt ich an der dortigen Krupp-Oberrealschule, die ich 1921 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Ich besuchte nacheinander die Universitäten Leipzig, Marburg und Berlin. Mein erstes Verbandsexamen legte ich in Marburg bei Herrn Professor Dr. K. v. Auwers, mein zweites in Berlin bei Herrn Professor Dr. G. Schroeter ab. Infolge wirtschaftlicher Schwierigkeiten mußte ich mein Studium mehrfach unterbrechen und fand während dieser Zeit zunächst auf der Zeche Humboldt in Essen-Mülheim unter Tage bei der Schachtförderung und als Hilfszimmerhauer Beschäftigung. Dann arbeitete ich bei der Firma Friedr. Krupp A.-G., Essen, in den Betriebsbüros der Radsatzwerkstatt, der Gas- und Wasserwerke und der Eisenbahnbetriebswerkstätten insgesamt nahezu 2 Jahre. Durch das freundliche Entgegenkommen der Chemischen Fabrik Th. Goldschmidt A.-G., Essen, war es mir später möglich, nach kurzer Beschäftigung in der Werkzeugausgabe der mechanischen Betriebe, auf meinem Fachgebiete in der Patentabteilung dieser Firma insgesamt 1½ Jahr tätig zu sein. In dankenswerter Weise beschäftigte mich schließlich Herr Prof. Dr. G. Schroeter 2 Jahre als wissenschaftlicher Hilfsarbeiter im Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten: v. Auwers, Bodenstein, Hantzsch, Jaensch, Jaffé, Krolipfeiffer, Paal, Reißert, Rinne, Schäfer, E. Schmidt, Schroeter, Schwantke, Strecker, Stumpf, Thiel, Wehnelt, Weigel, Wiener, Ziegler.


(3a)
CH3SO2Cl
(4)
HO3S—NH2
(2a)
C7H6(SO2Cl)2
CH3SO2NH2
(3)
MeO3S—N=CH—R
(5)
C7H6(SO2NH2)2
(2)
CO+[C7H7SO2—NH—CH—OH]
(10)
CH3
C7H7SO2—NH—CH—COOH
(7)
CH3
HO3S—NH—CH—COOR + C7H7SO2Cl
(20)
CH3
C7H7SO2—NH—CH—COOR
(14)
CH3
NH2—CH—COOH
(24)
CH3
HO3S—NH—CH2—CONH2 + C7H7SO2Cl
(22)
C7H7SO2—NH—CH2—CO
(16)


HN
CH2—CO
CO—CH2
N—SO2C7H7 + C7H7SO2Cl
(28)
C7H7SO2—N
CH2—
CO—C
HN
CH2—COOH
CO—CH2—NH—SO2C7H7
(29)
C6H5—CH=C
HN
CH2—COOH + H2O
CO—CH2—NH2·HCl
(30)
C6H5—CH2—HC
HN
CH2—COOH
CO—CH2—NH2
(31)
C6H5—CH
(38)


(4)
HO3S—NH2
(1a)
C7H7SO2Cl
(17a)
HO3S—NH—CH3
C7H7SO2—NH2
(1)
C7H7SO2—NH—CH3
(17)
C7H7SO2—NH—CH2—COOH
(6)
C7H7SO2—N—CH2—COOH
CH3
(8)
CO + [C7H7SO2—NH—CH2—OH]
(9)
C7H7SO2—N—CH2—
CH3
(15)
C7H7SO2—NH—CH2COCl
(12)
C7H7SO2—NH—CH2—
(13)
N—SO2C7H7
(26)
(27)
HN
CH2—CO
CO—CH2
NH + 2 C7H7S
C=CH—C6H5
(32)
CH3O—C6H4—CH=C
CO—NH
NH—CO
C=CH—C6H4
(33)
CH—CH2—C6H5
(35)
CH3O—C6H4—CH2—HC
CH—CH2—C6H
(36)
—CH—COOH
NH2
CH3O—C6H4—CH2—CH—COOH
NH2
(39)


(18a)
[HO3S--NH—C6H2(NO2)3] + C7H7SO2Cl
C7H7SO2—NH—C6H2(NO2)3
(18)
[C7H7SO2—N—CH2—OH] + CO
CH3
(11)
C7H7SO2Cl + HO3S—N—CH2—COOR
CH3
(21)
NH—CH2—COOH
CH3
(25)
C7H7SO2Cl + HO3S—NH—CH2—COOR
(19)
NH2--CH2—COOH
(23)
AcO—C6H4—CH=C
CO—NH
NH—CO
C=CH—C6H4—OAc
(34)
AcO—C6H4—CH2--HC
CO—NH
NH—CO
CH—CH2—C6H4—OAc
(37)
HO—C6H4—CH2—CH—COOH
NH2
(40)